

Aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde  
(Direktor Univ.-Prof. Dr. med. Stefan Clemens)  
der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Thema: Funktionelle Ergebnisse nach Makulaforamenchirurgie:  
Peeling-Farbstoffe und andere Einflussfaktoren

Inaugural – Dissertation

zur

Erlangung des akademischen  
Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

der Universitätsmedizin

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2016

vorgelegt von:  
Moritz Menze  
geboren in:  
Braunschweig

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Max P. Baur

1. Gutachter: Prof. Dr. med. St. Clemens

2. Gutachter: Prof. Dr. med. B. Wiechens

Ort, Raum: Universitätsmedizin Greifswald, Augenklinik, Seminarraum E 0.45, Ferdinand-Sauerbruch-Straße, 17475 Greifswald

Tag der Disputation: 28. Mai 2018

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis .....	5
Tabellenverzeichnis .....	7
Abkürzungsverzeichnis .....	10
<b>1 Einleitung</b> .....	11
1.1 Das Makulaforamen .....	11
1.1.1 Epidemiologie .....	11
1.1.2 Symptome .....	12
1.1.3 Entstehung.....	12
1.1.4 Differentialdiagnosen des Makulaforamens .....	19
1.1.5 Diagnostik und postoperative Prognose.....	19
1.2 Chirurgie und Peeling der Membrana limitans interna.....	20
1.3 Farbstoffe zum Anfärben der ILM.....	21
1.4 Die Therapie in der Universitätsaugenklinik Greifswald .....	25
<b>2 Material und Methoden</b> .....	29
2.1 Material.....	29
2.2 Methoden .....	30
<b>3 Ergebnisse</b> .....	34
3.1 Visuswerte aller Patienten zu den Untersuchungszeitpunkten 1 bis 5.....	38
3.2 Visuswerte der Männer bei der Follow-Up-Untersuchung 3 Monate postoperativ (Untersuchungszeitpunkt 3).....	41
3.3 Visuswerte der Männer bei der Follow-Up-Untersuchung 6 Monate postoperativ (Untersuchungszeitpunkt 4).....	44
3.4 Visuswerte der Männer bei der Follow-Up-Untersuchung 1 Jahr postoperativ (Untersuchungszeitpunkt 5).....	46
3.5 Visuswerte der Frauen bei der Follow-Up-Untersuchung 3 Monate postoperativ	

(Untersuchungszeitpunkt 3).....	49
3.6 Visuswerte der Frauen bei der Follow-Up-Untersuchung 6 Monate postoperativ (Untersuchungszeitpunkt 4).....	51
3.7 Visuswerte der Frauen bei der Follow-Up-Untersuchung 1 Jahr postoperativ (Untersuchungszeitpunkt 5).....	53
3.8 Mögliche weitere Einflussfaktoren auf das Operationsergebnis .....	56
3.8.1 Komplikationen.....	57
3.8.1.1 Komplikation Druckentgleisung .....	58
3.8.1.2 Begleitdiagnose Netzhautforamen .....	61
3.8.1.3 Komplikation Glaskörperblutung.....	63
3.8.1.4 Komplikation Netzhautablösung.....	65
3.8.1.5 Komplikation Lagerung .....	67
3.8.2 Weitere Operationen.....	70
3.8.3 Andere Merkmale.....	71
3.8.3.1 Merkmal Hypertonie .....	72
3.8.3.2 Merkmal Diabetes .....	75
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>77</b>
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	77
4.2 Bewertung der Ergebnisse .....	78
4.3 Methodenkritik .....	81
<b>5 Zusammenfassung .....</b>	<b>83</b>
Literaturverzeichnis.....	85

## Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Stages of development of a senile macular hole .....</i>	<i>13</i>
<i>Abbildung 2: Blick auf ein Makulaforamen durch das Operationsmikroskop .....</i>	<i>26</i>
<i>Abbildung 3: Vitrektomie, schematische Zeichnung.....</i>	<i>27</i>
<i>Abbildung 4: Vitrektomie-Gerät: Ocutom .....</i>	<i>27</i>
<i>Abbildung 5: OCT-Vergleich Makula prä- und postoperativ .....</i>	<i>28</i>
<i>Abbildung 6: Fragebogen zur Datenerhebung, Seite 1 .....</i>	<i>32</i>
<i>Abbildung 7: Fragebogen zur Datenerhebung, Seite 2.....</i>	<i>33</i>
<i>Abbildung 8: Vergleich Nahvisuswerte – Fernvisuswerte zu Untersuchungszeitpunkt 1 (präoperativ) .....</i>	<i>36</i>
<i>Abbildung 9: Fernvisuswerte aller Patienten zu den Untersuchungszeitpunkten 1 (präoperativ) bis 5 (1 Jahr postoperativ).....</i>	<i>38</i>
<i>Abbildung 10: Fernvisuswerte der Männer getrennt nach Farbstoffen zu den Untersuchungszeitpunkten 1 (präoperativ) und 3 (3 Monate postoperativ) .....</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 11: Fernvisuswerte der Männer getrennt nach Farbstoffen zu den Untersuchungszeitpunkten 3 (3 Monate postoperativ) und 4 (6 Monate postoperativ).....</i>	<i>44</i>
<i>Abbildung 12: Fernvisuswerte der Männer getrennt nach Farbstoffen zu den Untersuchungszeitpunkten 4 (6 Monate postoperativ) und 5 (1 Jahr postoperativ).....</i>	<i>46</i>
<i>Abbildung 13: Fernvisuswerte der Frauen getrennt nach Farbstoffen zu den Untersuchungszeitpunkten 1 (präoperativ) und 3 (3 Monate postoperativ) .....</i>	<i>49</i>
<i>Abbildung 14: Fernvisuswerte der Frauen getrennt nach Farbstoffen zu den Untersuchungszeitpunkten 3 (3 Monate postoperativ) und 4 (6 Monate postoperativ).....</i>	<i>51</i>
<i>Abbildung 15: Fernvisuswerte der Frauen getrennt nach Farbstoffen zu den Untersuchungszeitpunkten 4 (6 Monate postoperativ) und 5 (1 Jahr postoperativ).....</i>	<i>53</i>
<i>Abbildung 16: Fernvisuswerte aller Patienten getrennt nach Komplikation Druckentgleisung zu den Untersuchungszeitpunkten 1 (präoperativ) und 5 (1 Jahr postoperativ).....</i>	<i>59</i>
<i>Abbildung 17: Fernvisuswerte aller Patienten getrennt nach Begleitdiagnose Netzhautforamen zu den Untersuchungszeitpunkten 1 (präoperativ) und 5 (1 Jahr postoperativ).....</i>	<i>61</i>

<i>Abbildung 18: Fernvisuswerte aller Patienten getrennt nach Komplikation Glaskörperblutung zu den Untersuchungszeitpunkten 1 (präoperativ) und 5 (1 Jahr postoperativ).....</i>	<i>63</i>
<i>Abbildung 19: Fernvisuswerte aller Patienten getrennt nach Komplikation Netzhautablösung zu den Untersuchungszeitpunkten 1 (präoperativ) und 5 (1 Jahr postoperativ).....</i>	<i>65</i>
<i>Abbildung 20: Fernvisuswerte aller Patienten getrennt nach Komplikation Lagerung zu den Untersuchungszeitpunkten 1 (präoperativ) und 5 (1 Jahr postoperativ).....</i>	<i>68</i>
<i>Abbildung 21: Fernvisuswerte aller Patienten getrennt nach Merkmal Hypertonie zu den Untersuchungszeitpunkten 1 (präoperativ) und 5 (1 Jahr postoperativ).....</i>	<i>73</i>
<i>Abbildung 22: Fernvisuswerte aller Patienten getrennt nach Merkmal Diabetes zu den Untersuchungszeitpunkten 1 (präoperativ) und 5 (1 Jahr postoperativ).....</i>	<i>75</i>

## Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Biomicroscopic classification of age-related macular hole .....</i>	<i>14</i>
<i>Tabelle 2: Herkömmliche Stadieneinteilung des Makulaforamens im Vergleich zur Stadieneinteilung der International Vitreomacular Traction Study Group .....</i>	<i>17</i>
<i>Tabelle 3: Eigenschaften der Stadien und Bemerkungen der International Vitreomacular Traction Study Group .....</i>	<i>18</i>
<i>Tabelle 4: Geschlechtsverteilung der Patienten .....</i>	<i>29</i>
<i>Tabelle 5: Seitenverteilung der operierten Augen .....</i>	<i>29</i>
<i>Tabelle 6: Übersicht über die operierten Makulaforamina .....</i>	<i>30</i>
<i>Tabelle 7: Verteilung der Peeling-Farbstoffe .....</i>	<i>30</i>
<i>Tabelle 8: Übersicht Untersuchungszeitpunkte 1 bis 5 .....</i>	<i>34</i>
<i>Tabelle 9: Mittlerer Dezimalfernvisus getrennt nach Geschlechtern zu den Untersuchungszeitpunkten 1 bis 5 .....</i>	<i>35</i>
<i>Tabelle 10: Statistische Maßzahlen Fernvisus aller Patienten zu den Untersuchungszeitpunkten 1 bis 5 .....</i>	<i>39</i>
<i>Tabelle 11: Veränderung der Fernvisuswerte aller Patienten zwischen Untersuchungszeitpunkt 1 (präoperativ) und 5 (1 Jahr postoperativ) .....</i>	<i>39</i>
<i>Tabelle 12: Statistische Maßzahlen Fernvisus der Männer getrennt nach Farbstoffen zu den Untersuchungszeitpunkten 1 und 3 .....</i>	<i>42</i>
<i>Tabelle 13: Veränderung der Fernvisuswerte der Männer getrennt nach Farbstoffen zwischen Untersuchungszeitpunkt 1 und 3 .....</i>	<i>42</i>
<i>Tabelle 14: Statistische Maßzahlen Fernvisus der Männer getrennt nach Farbstoffen zum Untersuchungszeitpunkt 4 .....</i>	<i>45</i>
<i>Tabelle 15: Veränderung der Fernvisuswerte der Männer getrennt nach Farbstoffen zwischen Untersuchungszeitpunkt 3 und 4 .....</i>	<i>45</i>
<i>Tabelle 16: Statistische Maßzahlen Fernvisus der Männer getrennt nach Farbstoffen zum Untersuchungszeitpunkt 5 .....</i>	<i>47</i>
<i>Tabelle 17: Veränderung der Fernvisuswerte der Männer getrennt nach Farbstoffen zwischen Untersuchungszeitpunkt 4 und 5 .....</i>	<i>47</i>

<i>Tabelle 18: Statistische Maßzahlen Fernvisus der Frauen getrennt nach Farbstoffen zu den Untersuchungszeitpunkten 1 und 3 .....</i>	<i>50</i>
<i>Tabelle 19: Veränderung der Fernvisuswerte der Frauen getrennt nach Farbstoffen zwischen Untersuchungszeitpunkt 1 und 3 .....</i>	<i>50</i>
<i>Tabelle 20: Statistische Maßzahlen Fernvisus der Frauen getrennt nach Farbstoffen zum Untersuchungszeitpunkt 4 .....</i>	<i>52</i>
<i>Tabelle 21: Veränderung der Fernvisuswerte der Frauen getrennt nach Farbstoffen zwischen Untersuchungszeitpunkt 3 und 4 .....</i>	<i>52</i>
<i>Tabelle 22: Statistische Maßzahlen Fernvisus der Frauen getrennt nach Farbstoffen zum Untersuchungszeitpunkt 5 .....</i>	<i>54</i>
<i>Tabelle 23: Veränderung der Fernvisuswerte der Frauen getrennt nach Farbstoffen zwischen Untersuchungszeitpunkt 4 und 5 .....</i>	<i>54</i>
<i>Tabelle 24: p-Werte des Kruskal-Wallis-Vergleichs der Fernvisuswerte der Blau- und Grün-Gruppe zu den Untersuchungszeitpunkten 1 bis 5 .....</i>	<i>55</i>
<i>Tabelle 25: 4 häufige Komplikationen nach Makulaforamenchirurgie .....</i>	<i>57</i>
<i>Tabelle 26: Statistische Maßzahlen Fernvisus aller Patienten getrennt nach Komplikation Druckentgleisung zu den Untersuchungszeitpunkten 1 und 5 .....</i>	<i>60</i>
<i>Tabelle 27: Veränderung der Fernvisuswerte aller Patienten getrennt nach Komplikation Druckentgleisung zwischen Untersuchungszeitpunkt 1 und 5 .....</i>	<i>60</i>
<i>Tabelle 28: Statistische Maßzahlen Fernvisus aller Patienten getrennt nach Begleitdiagnose Netzhautforamen zu den Untersuchungszeitpunkten 1 und 5 .....</i>	<i>62</i>
<i>Tabelle 29: Veränderung der Fernvisuswerte aller Patienten getrennt nach Begleitdiagnose Netzhautforamen zwischen Untersuchungszeitpunkt 1 und 5 .....</i>	<i>62</i>
<i>Tabelle 30: Statistische Maßzahlen Fernvisus aller Patienten getrennt nach Komplikation Glaskörperblutung zu den Untersuchungszeitpunkten 1 und 5 .....</i>	<i>64</i>
<i>Tabelle 31: Veränderung der Fernvisuswerte aller Patienten getrennt nach Komplikation Glaskörperblutung zwischen Untersuchungszeitpunkt 1 und 5 .....</i>	<i>64</i>
<i>Tabelle 32: Statistische Maßzahlen Fernvisus aller Patienten getrennt nach Komplikation Netzhautablösung zu den Untersuchungszeitpunkten 1 und 5 .....</i>	<i>65</i>
<i>Tabelle 33: Veränderung der Fernvisuswerte aller Patienten getrennt nach Komplikation</i>	



<i>Netzhautablösung zwischen Untersuchungszeitpunkt 1 und 5 .....</i>	<i>66</i>
<i>Tabelle 34: Statistische Maßzahlen Fernvisus aller Patienten getrennt nach Komplikation Lagerung zu den Untersuchungszeitpunkten 1 und 5 .....</i>	<i>68</i>
<i>Tabelle 35: Veränderung der Fernvisuswerte aller Patienten getrennt nach Komplikation Lagerung zwischen Untersuchungszeitpunkt 1 und 5 .....</i>	<i>69</i>
<i>Tabelle 36: Erkrankungen anderer Organe bei Makulaforamen-Patienten .....</i>	<i>71</i>
<i>Tabelle 37: Statistische Maßzahlen Fernvisus aller Patienten getrennt nach Merkmal Hypertonie zu den Untersuchungszeitpunkten 1 und 5 .....</i>	<i>73</i>
<i>Tabelle 38: Veränderung der Fernvisuswerte aller Patienten getrennt nach Merkmal Hypertonie zwischen Untersuchungszeitpunkt 1 und 5 .....</i>	<i>74</i>
<i>Tabelle 39: Statistische Maßzahlen Fernvisus aller Patienten getrennt nach Merkmal Diabetes zu den Untersuchungszeitpunkten 1 und 5 .....</i>	<i>76</i>
<i>Tabelle 40: Veränderung der Fernvisuswerte aller Patienten getrennt nach Merkmal Diabetes zwischen Untersuchungszeitpunkt 1 und 5 .....</i>	<i>76</i>

## Abkürzungsverzeichnis

<i>Abkürzung</i>	<i>Erklärung</i>
BBG	Brilliant Blue G
BCVA	Best-Corrected Visual Acuity (Bestkorrigierte Sehschärfe)
DONFL	Dissociated Optic Nerve Fiber Layer (Dissoziierte [retinale] N. opticus-Faserschicht)
ELM	External Limiting Membrane (Membrana limitans externa)
ERG	Elektroretinogramm
ERM	Epiretinale Membran
FTMH	Full-Thickness Macular Hole
ICG	Indocyaningrün
ILM	Internal Limiting Membrane (Membrana limitans interna)
MF	Makulaforamen
NA	Netzhautablösung
NF	Netzhautforamen
OCT	Optische Kohärenztomographie
OS	(Photoreceptor) Outer Segment
PhNR	Photopic Negative Response
PVD	Posterior Vitreous Detachment (hintere Glaskörperablösung)
RGC	Retinale Ganglienzelle
RPE	Retinales Pigmentepithel
VMA	Vitreomakuläre Adhäsion
VMT	Vitreomakuläre Traktion

# 1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit untersucht retrospektiv die Langzeitergebnisse der Chirurgie an Makulaforamina an der Universitätsaugenklinik in Greifswald im Zeitraum 1. Januar 2006 bis 31. Dezember 2013. Die präoperativen bestkorrigierten Fernvisuswerte von 134 Patienten, die in diesem Zeitraum ungefähr zur Hälfte am linken bzw. rechten Auge operiert wurden, werden mit den bestkorrigierten Fernvisuswerten 3, 6 und 12 Monate postoperativ verglichen. Bringt die Makulaforamen-Chirurgie in Greifswald den Patienten einen Gewinn an Sehschärfe? Zentral wird dabei der Einfluss von zwei verschiedenen Farbstoffen, die zum Peeling der Membrana limitans interna verwendet wurden (Indocyaningrün, Brilliant Blue G) über die Zeit beobachtet, da in verschiedenen Studien der vergangenen Jahre kontrovers über deren Nutzen bzw. Schädlichkeit diskutiert wurde. Daneben steht die Frage nach weiteren Faktoren aus der Gesamtsituation des Patienten, Geschlecht, häufige Begleiterkrankungen oder Komplikationen, die auf das Ergebnis der Operation Einfluss nehmen können.

## 1.1 Das Makulaforamen

Das Makulaforamen (MF) ist ein vertikaler Defekt der Retina im Bereich der Macula lutea.

### 1.1.1 Epidemiologie

Die Prävalenz dieser Erkrankung liegt bei 0,2 % (Thapa et al. 2013), 91,5 % der Makulaforamina sind primär oder idiopathisch (McCannel et al. 2009). Die Prävalenz des Full-Thickness Macular Hole (FTMH) beträgt 0,09 % (Wang et al. 2006). Vitreomakuläre Adhäsion (VMA) bzw. Traktion (VMT), als Vorstufen der Entstehung des idiopathischen Makulaforamens, kommen bei ca. 0,35 bzw. 0,0225 von 100 Personen vor (Girach und De Smet, Marc D.; Jackson et al. 2013b). 0,26 von 1000 Personen haben ein Makulaforamen auf beiden Seiten (Sen et al. 2008), bzw. 11,4 % der Patienten sind beidäugig betroffen. Die Inzidenz ist 7,8 Personen und 8,69 Augen/ 100000 Menschen (McCannel et al. 2009).

Die Betroffenen sind zur Zeit der Diagnose im Schnitt 68,6 Jahre alt, Frauen sind mehr als 3mal häufiger betroffen als Männer (McCannel et al. 2009). Patienten mit MF sind signifikant älter und weisen mehr fortgeschrittene Katarakte auf (Sen et al. 2008; Wang et al. 2006).

Als weitere Risikofaktoren gelten ein Glaukom, Myopie und erhöhtes Plasma-Fibrinogen, bei Frauen besteht außerdem eine Assoziation mit Östrogenmangelzuständen (Coppé et al. 2005; Risk factors for idiopathic macular holes. The Eye Disease Case-Control Study Group 1994). Die häufigste Glaskörpermodifikation in Zusammenhang mit Makulaforamina ist die hintere Glaskörperspaltung/ Vitreoschisis (Coppé et al. 2005).

### **1.1.2 Symptome**

Typische Symptome des drohenden Makulaforamens sind verminderte Sehschärfe (meistens 20/25 – 20/50), verschwommenes zentrales Sehen, Metamorphopsie (Sebag 1992), Photopsie und Micropsie (Barak et al. 2012). Viele Patienten bemerken Symptome erst ab dem 2. Stadium/ FTMH (Ezra 2001).

Meistens verschlechtert sich die Sehschärfe mit zunehmender Größe des Makulaforamens (Chew et al. 1999) bis auf ca. 20/200 – 20/400 und bleibt dann stabil schlecht (Casuso et al. 2001). In einem Teil der Fälle führt das Makulaforamen zur Erblindung des betroffenen Auges, aber auch Spontanheilungen kommen vor (Sebag 1992).

### **1.1.3 Entstehung**

Eines der ersten Makulaforamina in der Literatur wurde 1871 durch Henry Noyes beschrieben: Die 13-jährige Carrie S. hatte einen Flaschenkorken gegen das Auge bekommen, mit der Folge eines sofortigen Sichtverlusts. Bei der Untersuchung des Augenhintergrunds sah man einen „roten Fleck in der Macula lutea“, der sich bei genauerer Betrachtung als Netzhautloch in der Makula herausstellte, das den Blick auf die dahinterliegende Aderhaut freigab. Noyes: „It is the only instance of this kind which I have ever seen or read of.“ (Noyes 1871, S. 129)

In den folgenden Jahrzehnten wurde eine Vielzahl an Theorien zur Entstehung des idiopathischen, nicht-traumatischen Makulaforamens veröffentlicht. Im Mittelpunkt der Diskussion stand die Frage, ob entweder vitreomakuläre Traktionsvorgänge oder degenerative Prozesse innerhalb der Makula zu Beginn der Pathogenese stünden (Smiddy und Flynn 2004). Die erste histopathologische Untersuchung von traumatisch und atraumatisch bedingten Makulaforamina im Jahre 1981 stellte folgende Veränderungen in den betroffenen Augen fest: eine Glaskörpertraktion, eine Glaskörperabhebung, ein zystoides Makulaödem und eine präretinale fibroglöse Membran (Frangieh et al. 2005).

1988 vermuteten Gass und Johnson (Johnson und Gass 1988), dass eine tangentielle Zugkraft infolge einer präfovealen Kontraktur der hinteren Glaskörperrinde die Ursache des Foramens sei. Sie entwickelten eine auf biomikroskopischen Beobachtungen basierende Einteilung der Makulaforamina in 4 Stadien, beginnend mit einem kleinen gelben Fleck oder Ring innerhalb der Fovea centralis als Zeichen einer drohenden Lochformation, bis zur vollständigen Glaskörperabhebung im letzten Stadium. Diese wurde 1995 durch Gass ergänzt (Gass 1995) und wird noch heute von vielen Klinikern zur Kategorisierung des Makulaforamens verwendet.

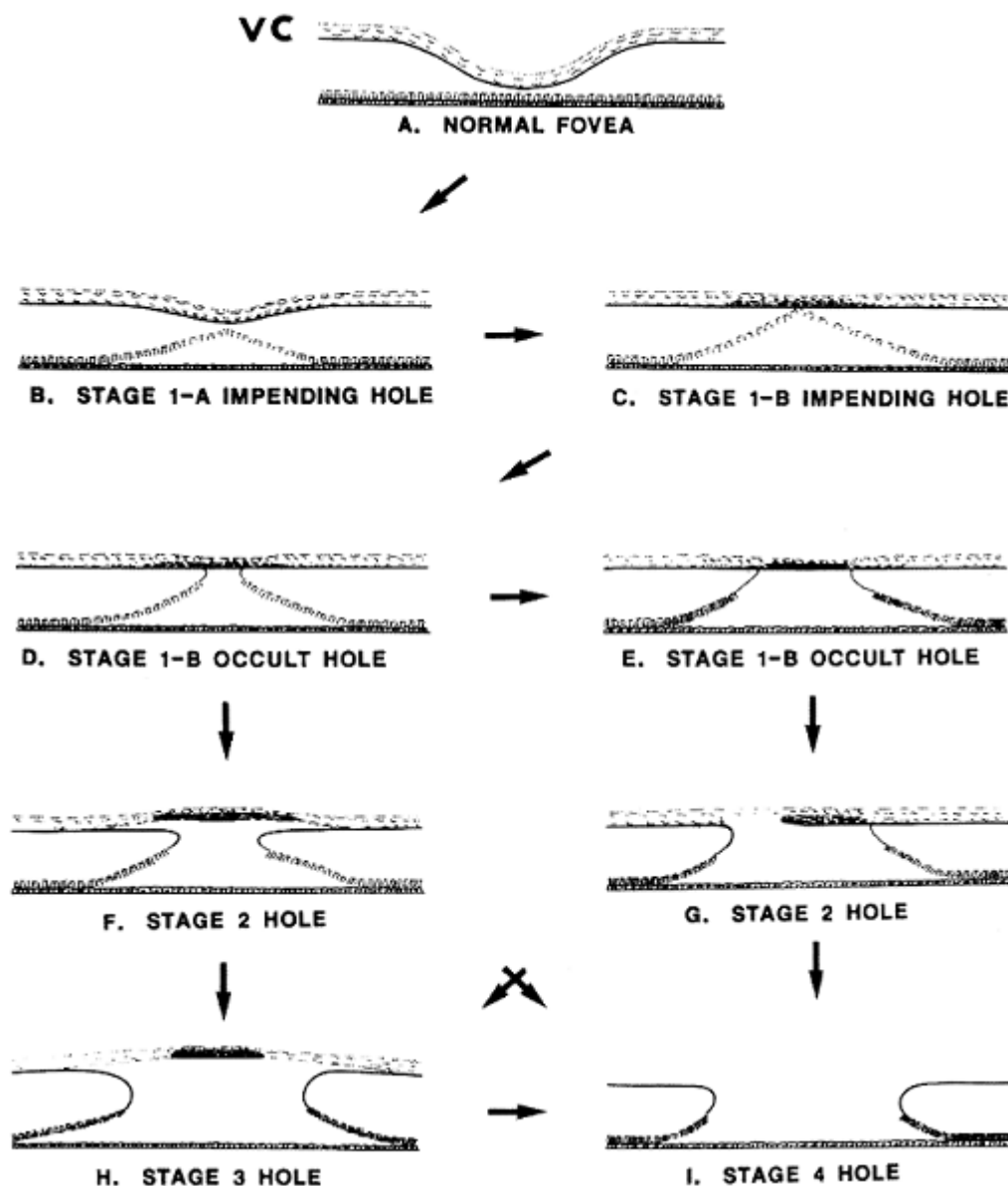


Abbildung 1: Stages of development of a senile macular hole

Quelle: Gass, J. D. (1995): Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole. In: American journal of ophthalmology 119 (6), S. 754

*Tabelle 1: Biomicroscopic classification of age-related macular hole*

Stage	Biomicroscopic findings	Anatomic interpretation
<b>1a</b> (impending hole)	Central yellow spot, loss of foveolar depression, no vitreofoveolar separation	Early serous detachment of foveolar retina
<b>1b</b> (impending or occult hole)	Yellow ring with bridging interface, loss of foveolar depression, no vitreofoveolar separation	<i>Small ring</i> : Serous foveolar detachment with lateral displacement of xanthophyll, <i>Larger ring</i> : Central occult foveolar hole with centrifugal displacement of foveolar retina and xanthophyll, with bridging contracted prefoveolar vitreous cortex. Cannot detect transition from impending to occult hole
<b>2</b>	Eccentric oval, crescent or horseshoe retinal defect inside edge of yellow ring	Hole (tear) in contracted prefoveolar vitreous bridging round retinal hole, no loss of foveolar retina
	Central round retinal defect with rim of elevated retina, with prefoveolar opacity	Hole with pseudo-operculum, rim of retinal detachment
	Central round retinal defect with rim of elevated retina, without prefoveolar opacity	Hole, no posterior vitreous detachment from optic disk and macula
<b>3</b>	Central round $\geq 400$ microm. diameter retinal defect, no Weiss's ring, rim of elevated retina, with prefoveolar opacity	Hole with pseudo-operculum, no posterior vitreous detachment
	Central round $\geq 400$ microm. diameter retinal defect, no Weiss's ring, rim of elevated retina, without prefoveolar opacity	Hole, no posterior vitreous detachment from optic disk and macula
<b>4</b>	Central round retinal defect, rim of elevated retina, Weiss's ring, with prefoveolar opacity	Hole with pseudo-operculum and posterior vitreous detachment from optic disk and macula
	Central round retinal defect, rim of elevated retina, Weiss's ring, without prefoveolar opacity	Hole and posterior vitreous detachment from optic disk and macula

*Quelle: modifiziert nach Gass, J. D. (1995): Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole. In: American journal of ophthalmology 119 (6), S. 755*

Insbesondere die verbesserte Möglichkeit der Darstellung der vitreoretinalen Schnittfläche durch die Entwicklung der optischen Kohärenztomographie (OCT) durch Puliafito 1995 führte zu großen Fortschritten beim Verständnis der Pathogenese (Puliafito et al. 1995).

Heute herrscht allgemeine Übereinstimmung, dass das Makulaforamen durch vitreoretinale Traktion infolge altersbedingter Glaskörperveränderungen/ Glaskörperablösung bedingt ist (Ezra 2001; Tornambe 2003). Johnson fasste das Wissen zu diesem Thema zusammen (Johnson 2010): hintere Glaskörperablösung (engl.: Posterior Vitreous Detachment, PVD) ist eine chronische, langsam verlaufende Trennung der hinteren Glaskörperrinde von der Membrana limitans interna (engl.: Internal Limiting Membrane, ILM), der innersten Schicht (Richtung Glaskörper) der Netzhaut. Im alternden Glaskörper entstehen vor allem zentral und prämakulär durch Aufweichung der gelartigen Glaskörpersubstanz flüssigkeitsgefüllte Taschen, die größer werden und fusionieren. Gleichzeitig nimmt die Adhäsion zwischen Glaskörperrinde und ILM ab. Der flüssige prämakuläre Raum vergrößert sich, seine dorsale Begrenzung, die hintere Glaskörperrinde wird dünner. Im Verlauf drängt der liquide Glaskörperanteil durch ein präpapilläres Loch in der Rinde in den retrohyaloiden Spalt, breitet sich in der Ebene zwischen Glaskörper und Retina aus und trennt sie voneinander. In einigen Fällen bleiben dabei Reste der Glaskörperstruktur, Glaskörperkollagen und Hyalozyten, auf der ILM zurück, sogenannte Vitreoschisis.

Dort, wo die Bindung zwischen Glaskörper und Retina am stärksten ist, beispielsweise in und um die Fovea centralis, bleibt die vitreoretinale Bindung bestehen. Der übrige, bereits abgelöste Glaskörper übt elastische, trampolinartige (Johnson et al. 2001; Johnson 2010) Zugkräfte auf diese Stellen aus, und zwar umso stärker und länger, je fester die verbliebene Bindung ist – das Risiko von Schäden im Bereich der Makula korreliert also mit der Stärke der vitreofovealen Adhäsion. Rotierende Augenbewegungen verstärken den Effekt (Johnson 2010).

Zur Lochentstehung trägt außerdem epiretinales Gewebe/ Membran (ERM) bei, das in 2 verschiedenen Mustern auftreten kann: 1) Einzelne/ einschichtige Zellen, die direkt auf der ILM liegen, 2) mehrschichtiges fibrozelluläres Gewebe, das von der ILM durch eine Schicht native Kollagenfasern getrennt ist (Gandorfer et al. 2002; Kampik 2012; Schumann et al. 2006). Unter den Zellen dominieren Myofibroblasten, außerdem kommen in wechselnden Konzentrationen Glia-Zellen/ fibröse Astrozyten/ Fibrozyten, Hyalozyten und einige Makrophagen vor (Gandorfer et al. 2002; Kampik 2012; Messmer et al. 1998; Schumann et

al. 2006; Yoo et al. 1996).

Für die Herkunft der Zellen gibt es 2 verschiedene Erklärungen: 1) Bei der Vitreoschisis bleibt hyaloides Gewebe auf der ILM zurück, also kollagene Fasern und Hyalozyten (Kampik 2012). 2) Der ziehende Glaskörper verursacht kleine Risse in der ILM, durch die gliöse Zellen der Retina von der retinalen Seite der ILM auf die vitreale Seite der ILM wandern (Gandorfer et al. 2002; Kampik 2012). Die ILM dient als Gerüst des Zellwachstums. Die Myofibroblasten kontrahieren, eine tangentielle Kraft entsteht, die zur Lochbildung bzw. -vergrößerung beiträgt (Gandorfer et al. 2002; Kampik 2012; Yoo et al. 1996).

Die einzelnen Schritte der Entstehung des Makulaforamens lassen sich mit Hilfe der OCT gut beobachten. Perifoveal beginnt in unterschiedlichem Ausmaß die hintere Glaskörperablösung (Gaudric et al. 1999), während der Glaskörper im fovealen Zentrum adhärent bleibt, der Durchmesser der Bindung entspricht den histologisch bekannten Maßen fester vitreoretinaler Adhäsion und korreliert mit dem Ausmaß der Schädigung (Spaide et al. 2002). Der abgelöste Glaskörper übt einen Zug in sagittaler Richtung aus (Gaudric et al. 1999; Johnson et al. 2001). Die Linie der Glaskörperablösung verläuft entlang der Retina bis ungefähr auf Höhe des Discus opticus und der temporalen Gefäßarkaden (Johnson et al. 2001). Das Resultat ist eine Abflachung der fovealen Grube und ein intraretinaler Spalt, der sich zu einem zystischen Raum weiterentwickelt (Gaudric et al. 1999), es liegt eine „foveale Pseudozyste als erster Schritt der Makulaforamen-Entstehung“ vor (Haouchine et al. 2001, S. 15), ein drohendes Makulaforamen (Stadium I).

Die „Hydrations-Theorie“ (Tornambe 2003) besagt, dass die Flüssigkeitsansammlung im Bereich der Makula durch Schädigung des retinalen Gewebes an dieser Stelle begünstigt wird, die Flüssigkeitspassage wie durch gesundes retinales Gewebe ist eingeschränkt.

Wenn die Retina über der Zyste reißt, liegt ein Full-Thickness Macular Hole vor. Beim Early-FTMH (Ezra 2001) (Stadium 2) ist der Glaskörper adhärent an einem unvollständig gelösten, wie hochgeklappten Deckel, dem „Operkulum“ über der zentralen Zyste. Die Ränder des Makulaforamens sind verdickt und enthalten mikrozystische Räume (Gaudric et al. 1999), die inneren retinalen Schichten sind zurückgezogen („Zugbrücken-Aussehen“) (Tornambe 2003). Die Zusammensetzung des Operkulum wurde ebenfalls diskutiert: mal wurden nur Gliazellen und kollagene Fasern (Madreperla et al. 1995), in anderen Studien auch neuronales Gewebe (Ezra et al. 1997; Ezra et al. 2001) nachgewiesen.

Das Full-developed-FTMH without PVD (Ezra 2001) (Stadium 3) zeigt durch zystische Räume in innerer und äußerer Retina noch weiter angehobene, verdickte Lochränder (Gaudric et al. 1999).



Takahashi et al. (2012) beschrieben 4 Grundkonfigurationen bei Stadium 2- und 3-Makulaforamina: 1) Perifoveale PVD mit vitreofovealer Adhäsion, die Retina ist wie ein offener Deckel/ Klappe mit dem Rand des MF verbunden. 2) Bis auf eine vitreopapilläre Adhäsion ist der hintere Glaskörper komplett von der Retina abgelöst, präfoveales Operkulum. 3) Wie 2), aber kein präfoveales Operkulum. 4) Vitreofoveale Adhäsion an beiden Lochrändern, kein Operkulum.

Von einem Stadium 4 spricht man bei einer kompletten hinteren Glaskörperablösung ohne Restadhäsion mit einem präfovealen Operkulum (Ezra 2001), das sich als kleine, hyperreflektive, präfoveale Struktur in der OCT darstellt (Gaudric et al. 1999).

2013 entwickelten Duker et al. („The International Vitreomacular Traction Study Group“) ein neues, evidenz- und OCT-basiertes System zur Diagnose und Behandlung vitreomakulärer Erkrankungen, einschließlich des Makulaforamens (Duker et al. 2013). An Stelle der von Gass propagierten Einteilung in 4 Stadien unterscheiden sie mittels genauer morphologischer Kriterien VMA, VMT und unterschiedliche Formen des FTMH – mit entsprechenden Aussagen zu Prognose und Therapiemöglichkeiten auf Grundlage diverser Publikationen diesbezüglich (siehe Tabellen 2 und 3).

*Tabelle 2: Herkömmliche Stadieneinteilung des Makulaforamens im Vergleich zur Stadieneinteilung der International Vitreomacular Traction Study Group*

FTMH-Stages in Common Use	International Vitreomacular Traction Study Classification System
Stage 0	VMA
Stage 1: impending macular hole	VMT
Stage 2: small hole	Small or medium FTMH with VMT
Stage 3: large hole	Medium or large FTMH with VMT
Stage 4: FTMH with PVD	Small, medium, or large FTMH without VMT

**(VMA: Vitreomacular Adhesion, VMT: Vitreomacular Traction, FTMH: Full-Thickness Macular Hole)**

*Quelle: Duker, Jay S.; Kaiser, Peter K.; Binder, Susanne; de Smet, Marc D; Gaudric, Alain; Reichel, Elias et al. (2013): The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. In: Ophthalmology 120 (12), S. 2614*

*Tabelle 3: Eigenschaften der Stadien und Bemerkungen der International Vitreomacular Traction Study Group*

Clinical Stages	Attributes	Comments
VMA	Vitreous adhesion to central macula with no demonstrable retinal morphologic changes	Has been called stage 0 in the past when contralateral eye has FTMH; normal appearance on clinical examination; no symptoms
VMT	Vitreous adhesion to central macula with demonstrable changes by OCT but no full thickness tissue dehiscence; may include the following: tissue cavitation, cystoid changes in macula, loss of foveal contour, elevation of fovea above RPE	May or may not have yellow changes in central macula on examination; can be referred to as impending macular hole if FTMH in contralateral eye
Small FTMH	Hole $\leq$ 250 microm., may be round or have a flap adherent to vitreous; operculum may or may not be present	Visual acuity may be relatively good; optimal size for successful repair by pharmacologic vitreolysis; very high probability of success with vitrectomy surgery
Medium FTMH	Hole $>$ 250 but $\leq$ 400 microm.; may be round or have a flap adherent to vitreous; operculum may or may not be present	High probability of success with vitrectomy surgery
Large FTMH	Hole $>$ 400 microm.; vitreous more likely to be fully separated from macula	Slightly less probability of successful closure with vitrectomy surgery

**(OCT: Optical Coherence Tomography, RPE: Retinal Pigment Epithelium)**

*Quelle: Duker, Jay S.; Kaiser, Peter K.; Binder, Susanne; de Smet, Marc D; Gaudric, Alain; Reichel, Elias et al. (2013): The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. In: Ophthalmology 120 (12), S. 2616*

Das Risiko der Weiterentwicklung eines Stadium 1-Makulaforamens in ein Stadium 2-Makulaforamen liegt bei bis zu 66% (je schlechter Ausgangs-Best-Corrected Visual Acuity/BCVA, desto höher Risiko) (Kokame und Bustros 1995). Das Stadium 2 entwickelt sich in 67% Fällen zum Stadium 3 weiter, und in 29% Fällen zum Stadium 4 (Hikichi et al. 1995). Eine andere Studie gibt das Risiko der Entwicklung von Stadium 2 zu Stadium 3 oder 4 bei 74% an (Kim et al. 1995).

#### **1.1.4 Differentialdiagnosen des Makulaforamens**

Differentialdiagnostisch abzugrenzen vom Makulaforamen sind das Pseudoforamen und das Schichtforamen. Diese beiden Krankheitsbilder können schwierig zu unterscheiden sein (Haouchine et al. 2004), die exakte Diagnose ist jedoch wichtig, da die Therapie und Prognose sich grundlegend unterscheiden (Figuerola et al. 2011).

Das gemeinsame Phänomen beider Erkrankungen ist das rot-rundliche Erscheinungsbild der Makula (Haouchine et al. 2004) sowie die Symptome: herabgesetzte Sehschärfe und Metamorphopsien (Figuerola et al. 2011).

Das Pseudoforamen ist die Imitation eines Makulaforamens durch Kontraktur einer epiretinalen Membran/ Gewebe und zeichnet sich durch eine steilere foveale Kontur, einen geringeren Fovea-Durchmesser sowie eine (para-)foveale Verdickung aus (Haouchine et al. 2004).

Das Schichtforamen tritt als Komplikation eines chronischen zystischen Makulaödems auf (Gass 1976; Haouchine et al. 2001) und ist eine rund-rötliche, blütenblattförmige Makulaläsion mit scharfer Begrenzung, flacher Kante, einem vertieften fovealen Zentrum und einer fovealen Verdünnung (Haouchine et al. 2004); das OCT-Bild zeigt eine irreguläre, asymmetrische foveale Kontur, einen Riss in der Fovea, und eine intraretinale Spaltbildung durch Trennung der inneren von der äußeren Schicht (Figuerola et al. 2011).

Die dritte wesentliche Differentialdiagnose ist das Mikroforamen. Dieser rötliche Partial- oder Full-Thickness-Defekt in der Fovea (generell kleiner als 150 Mikrometer) hat unterschiedliche Ursachen (vitreoretinale Veränderungen, Traumata, Phototoxizität) und unterscheidet sich klinisch dadurch vom Makulaforamen, dass Symptome entweder komplett fehlen oder Größe, Progredienz und Sehverlust deutlich geringer ausfallen (Emerson et al. 2007).

#### **1.1.5 Diagnostik und postoperative Prognose**

Für die Diagnostik des Makulaforamens sind neben der Anamnese und dem klinischen Bild die Spaltlampenuntersuchung, die Fundus-Kontaktglasuntersuchung, der Watzke-Test, die Fundus-Fluoreszenz-Angiographie und insbesondere die OCT von Bedeutung.

Die OCT gilt als Goldstandard in der Diagnostik (Goldberg et al. 2014), ist hilfreich bei der Differentialdiagnose von Zysten, Pseudoforamen, Partial- und Full-TMH und zur Stadieneinteilung des Makulaforamens ergänzend zu den Gass-Beschreibungen sowie,

hinsichtlich des Verständnisses der Pathogenese, zur Darstellung der vitreoretinalen Schnittfläche (Hee et al. 1995). Sie ist besser als die klinische Untersuchung zur Erkennung von epiretinalem Gewebe, vitreomakulärer Traktion und Makulaödem geeignet und beeinflusst erheblich die Entscheidungsfindung für oder gegen einen chirurgischen Eingriff, wie Do et al. (2006) zeigten (bei 14 von 33 operationsbedürftigen Patienten erst nach zusätzlicher OCT-Untersuchung Entscheidung für OP).

Ebenfalls lässt sich mit Hilfe der OCT gut eine Aussage zur postoperativen Prognose treffen. Patienten mit einem präoperativ geringeren Loch-Durchmesser, dickerer fovealer Netzhaut, ohne Zysten oder sonstige Schäden der neurosensorischen Retina/ der Photorezeptoren (Michalewska et al. 2008) sowie Patienten mit U-förmigem Verschluss des MF (nach der Einteilung von Imai 1999, entspricht der „normalen“ fovealen Kontur) (Imai et al. 1999; Michalewska et al. 2008) und Patienten mit intakter Membrana limitans externa (ELM) (Kao et al. 2013) haben eine bessere Prognose.

Itoh et al. (2012) entwickelten sogar eine Formel zur Berechnung des Sehschärfe-Outcomes auf Grundlage der Korrelation zwischen der Länge des Photorezeptor Outer Segment (OS)-Defekts und des BCVA 1, 3, 6, 9 und 12 Monate postoperativ:  $BCVA = 0,00020 \times (\text{Länge des Photorezeptor OS-Defekts in Mikrometern}) - 0,23$ .

## **1.2 Chirurgie und Peeling der Membrana limitans interna**

Kelly und Wendel beschrieben 1991 als erste die chirurgische Therapie des Makulaforamens mittels Vitrektomie, Entfernung epiretinalen Gewebes und Gastamponade (Kelly und Wendel 1991).

Rice 1995 und Eckhardt 1996 (Eckardt et al. 1997) ergänzten das Verfahren durch eine weitere Maßnahme, die Entfernung der Membrana limitans interna, wodurch die primären Verschlussraten deutlich erhöht und gute funktionelle Ergebnisse erzielt wurden (Brooks 2000; Eckardt et al. 1997; Haritoglou et al. 2002b; Haritoglou et al. 2006; Kumagai et al. 2004; Mester und Kuhn 2000; Yoshida und Kishi 2007).

Man zeigte außerdem, dass das Peeling der ILM das Risiko einer ERM-Neubildung und der damit einhergehenden Tangentialtraktion und somit die postoperative Wiedereröffnungsrate senkte (Kwok, Alvin K H et al. 2004; Park et al. 2003; Yoshida und Kishi 2007). Eine Metaanalyse von Makulaforamen-Chirurgie mit oder ohne Peeling an 1654 Augen ergab eine signifikante Steigerung des anatomischen und funktionellen Erfolgs durch ILM-Peeling (Mester und Kuhn 2000).

Allerdings wurden auch Komplikationen beobachtet. Man erkannte strukturelle Veränderungen der Makula im Anschluss an die Entfernung der ILM; diese waren selten, jedoch möglicherweise Ursache des postoperativen Auftretens parazentraler Skotome (Haritoglou et al. 2001). Bei einigen Patienten traten nach dem Eingriff retinale, dunkle, bogenförmig dem Verlauf der Optikusfasern folgende Schlieren auf, die durch eine Dissoziation der Optikusfaserschicht der Retina (DONFL) begründet schienen (Tadayoni et al. 2001) und genau dort zu finden waren, wo die ILM gepeelt worden war (Mitamura und Ohtsuka 2005). Sie hatten aber keinen relevanten Einfluss auf die Sehschärfe (Clark et al. 2012). Imai und Ohta (2010) konnten keinen Einfluss des Peelings oder der DONFL auf die Sensitivität der Netzhaut feststellen.

Eine Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Größe des Makulaforamens und Peeling-Nutzen kam zu dem Ergebnis, dass durch Peeling bei Operationen an Foramina von mehr als 400 Mikrometern Durchmesser signifikant höhere primäre Verschlussraten erreicht werden. Die Verschlussraten von Löchern kleiner als 400 Mikrometer sind mit oder ohne Peeling nicht unterschiedlich, ein Vorteil hinsichtlich des postoperativen Sehschärfegewinns konnte unabhängig von der Größe des Foramens für keine der beiden Gruppen nachgewiesen werden. Die Autoren schließen, ILM-Peeling sei nur bei Löchern größer als 400 Mikrometer sinnvoll (Tadayoni et al. 2006).

Bei einer Metaanalyse von 4 Randomized-Controlled-Trials aus 4 verschiedenen Ländern 2013 wurde gezeigt, dass der Fernvisus bei Patienten mit Peeling 3 Monate postoperativ durchschnittlich besser war als in der Gruppe ohne Peeling, die Fernvisuswerte nach 6 und 12 Monaten und die Nahvisuswerte zu allen Zeitpunkten jedoch nicht verschieden. Komplikationen waren gleich häufig. Die primäre Verschlussrate war jedoch bei den Patienten mit Peeling höher – Peeling wurde daher als kosteneffiziente Methode bezeichnet (Spiteri, Cornish et al. 2013).

### **1.3 Farbstoffe zum Anfärben der ILM**

Kadonosono et al. beschrieben im Jahr 2000 die Anfärbung der Membrana limitans interna mit Indocyaningrün (ICG). Diese Methode vereinfachte es, die ILM zu erkennen und zu entfernen. Ihre Versuche an Kaninchen ergaben nach Anfärbung keine abnormen Befunde der Retina oder Komplikationen (Kadonosono et al. 2000). Strukturen des Glaskörpers werden durch ICG nicht gefärbt - diese „negative Färbung“ ermöglicht es, residuelle an der ILM haftende Glaskörperanteile zu finden und zu beseitigen (Gandorfer et al. 2001b). Ein

weiterer Vorteil ist, dass die ILM durch den Kontakt mit ICG steifer wird und dadurch besser abgezogen werden kann (Farah et al. 2009).

In den folgenden Jahren wurden widersprüchliche Angaben über die Operationsergebnisse nach Peeling mit ICG-Unterstützung veröffentlicht: Viele Studien berichteten über ein vereinfachtes Peeling und gute anatomische und funktionelle Erfolge (Burk et al. 2000; Da Mata, A P et al. 2001; Kwok, A K H et al. 2003; Weinberger, Andreas W A et al. 2002). Andere beklagten schlechtere funktionelle Ergebnisse im Vergleich zum Peeling ohne ICG und vorher nicht aufgetretene Gesichtsfelddefekte infolge der Färbung. (Gandorfer et al. 2001a; Gass et al. 2003; Haritoglou et al. 2002a, 2003).

Bei Untersuchungen der entfernten ILM wurden Reste zellulärer Elemente der Retina (z.B. der Müller-Zellen) gefunden (Gandorfer et al. 2001a; Haritoglou et al. 2002a, 2003; Nakamura et al. 2003), die Retina von Primaten war 12 Monate nach der ICG-Applikation nicht vollständig regeneriert (Nakamura et al. 2003). ILM-Proben, die man ohne vorherige Anfärbung mit ICG entnommen hatte, wiesen keine Spuren retinaler neuronaler Strukturen auf (Messmer et al. 1998).

Gandorfer et al. (2001a) mutmaßten über die Ursachen der retinalen Zellreste: Die Konzentration/ Osmolarität und/ oder die intraokulare Verweildauer des Farbstoffs könnten biochemische Schäden an der Retina hervorgerufen haben, oder der Operateur, durch die bessere Sichtbarkeit der gefärbten ILM ermutigt, könnte weniger vorsichtig an der Retina gearbeitet und diese mechanisch beschädigt haben.

Eine dosisabhängige Toxizität konnte in verschiedenen in-vitro- (Kodjikian et al. 2005) und in-vivo-Studien an Hase und Ratte (Maia et al. 2004b; Sato et al. 2006) nachgewiesen werden: In-vitro-retinale Pigmentepithel (RPE)-Zellen zeigten abhängig von Expositionszeit und Dosis erst zyto-, dann auch morphologische Schädigungsmerkmale sowie „bedenkliche Rückstände des schlecht wasserlöslichen Farbstoffs trotz gewissenhafter Spülung des Auges“ (Kodjikian et al. 2005). Man beobachtete RPE-Atrophie (Engelbrecht et al. 2002; Maia et al. 2004a) und Elektroretinogramm (ERG)-Veränderungen (Maia et al. 2004b) in Augen mit ICG-Kontakt. Bei Fluoreszenzangiographie und Infrarotphotographie wurde noch Monate nach der Applikation des grünen Farbstoffs Fluoreszenz im Bereich der Makula und des Discus opticus gesehen, was als Zeichen gewertet wurde, dass ICG im retinalen Pigmentepithel und im Nervus opticus akkumulieren könnte (Tadayoni et al. 2003; Weinberger et al. 2001).

Die Metaanalyse von 22 Studien (größtenteils aus Europa und Asien) zwischen 2003 und 2011 mit insgesamt 1585 Augen mit oder ohne ICG-Applikation ergab: ICG-behandelte

Patienten gewinnen innerhalb des ersten postoperativen Jahres signifikant weniger Sehschärfe (im 2. und 3. Jahr nicht mehr) und sind häufiger von Gesichtsfelddefekten betroffen. Hinsichtlich der RPE-Zellveränderungen und Komplikationen konnte kein Unterschied festgestellt werden (Wu et al. 2012).

Enaida et al. untersuchten 2006 erstmals die Färbung der ILM mit einem anderen Farbstoff, Brilliant Blue G (BBG). Nach Anwendung bei Ratten gab es in licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen und im ERG keine Anhaltspunkte für eine Toxizität (bis auf Vakuolisierung der Zellen der inneren Retina bei hohen Dosen). Bei Tests an Primaten konnte die ILM deutlich angefärbt und erfolgreich gepeelt werden (Enaida et al. 2006a).

Auch beim Menschen konnte mit Hilfe von BBG die ILM selektiv hervorgehoben und entfernt werden, die Verschlussraten waren sehr gut (Enaida et al. 2006b; Naithani et al. 2011; Remy et al. 2008), ebenso die Verbesserung der Sehschärfe (Henrich et al. 2010). Zeichen akuter Toxizität, wie Entzündungen, Ödeme, Pigmentepithel- oder Nervenfaserschicht-Schäden, Gesichtsfeldausfälle oder systemische Komplikationen wurden nicht beobachtet (Henrich et al. 2010; Naithani et al. 2011; Remy et al. 2008). In der histologischen Untersuchung der entfernten ILM fanden sich auf der vitrealen Seite der ILM Zellproliferationen, auf der retinalen Seite keine Zellreste der Netzhaut (Remy et al. 2008).

Einige Studien bewerten die beiden Farbstoffe im direkten Vergleich. Die anatomischen und funktionellen Ergebnisse waren in den BBG-Gruppen signifikant besser (Baba et al. 2012; Mochizuki et al. 2014). Nach der Anwendung an Schweineaugen waren in der ICG-Gruppe die Photorezeptor- und Pigmentepithelzellen beschädigt und die ERGs (P1-Amplitude) verändert, in der BBG-Gruppe nicht (Ejstrup et al. 2012). Die BBG-Gruppe war gegenüber der ICG-Gruppe hinsichtlich der postoperativen Regeneration der inneren und äußeren Photorezeptorsegmente signifikant im Vorteil, ein Hinweis auf eine günstigere BCVA-Prognose (Fukuda et al. 2011). Bei gleichen Verschlussraten und Durchschnitt-BCVA ist bei Machida et al. (2014) die PhNR (Photopic Negative Response)-Amplitude im ERG der ICG-Gruppe signifikant niedriger als in der BBG-Gruppe, ein möglicher Hinweis auf einen subklinischen Schaden der retinalen Ganglienzellen (RGCs).

Aber auch BBG kann in-vitro dosis- (> 250 mg/l) und zeitabhängig toxisch auf RGCs wirken (Iriyama et al. 2012). Yuen et al. (2009) zeigten, dass BBG mit kürzerer Latenzzeit toxisch für RPE-Zellen und RGCs sein kann als ICG. Nach längerer Einwirkungsdauer unterschieden sich die Farbstoffe hinsichtlich ihrer Toxizität nicht mehr. Man bescheinigte beiden Farbstoffen in klinisch relevanten Konzentrationen unbedenkliche

Zellviabilitätsprofile, jedoch mit Vorteil für Indocyaningrün.

Außerdem ist die ICG-Färbung signifikant kontrastreicher als die BBG-Färbung (Henrich et al. 2010; Henrich et al. 2011; Kadonosono et al. 2013).



## 1.4 Die Therapie in der Universitätsaugenklinik Greifswald

Grundsätzlich sollen alle Patienten, die sich in der Universitätsaugenklinik in Greifswald mit einem Makulaforamen vorstellen, chirurgisch behandelt werden. Eine Ausnahme stellen Patienten dar, deren Makulaforamen eine traumatische Ursache hatte: In diesen Fällen wurde nur operiert, wenn ein Trauma fraglich bzw. die Ränder des Makulaforamens abgehoben und das Gewebe noch nicht stark vernarbt war. Die traumatischen Makulaforamina waren häufig mit deutlicher Pigmentverschiebung und Gewebeatrophie im Bereich des Foramens assoziiert – in diesen Fällen wurde aufgrund der ungünstigen Prognose auf eine Operation verzichtet. Ansonsten bestanden ausschließlich „relative“ Kontraindikationen, z.B. orale Antikoagulation. In nahezu allen Fällen waren die betroffenen Patienten zum gewünschten Zeitpunkt operabel.

Je nach Krankheitsgenese und –bild wurden die Patienten unverzüglich im Anschluss an die Diagnose (frische Makulaforamina z.B. infolge einer Amotio retinae) oder (ältere Makulaforamina) innerhalb der folgenden 2 Wochen stationär aufgenommen und operiert.

Präoperativ wurden eine vollständige Untersuchung des vorderen und hinteren Augenabschnitts mit der Spaltlampe, eine Sehschärfeprüfung (Fernvisus immer, Nahvisus wenn möglich) sowie (mindestens) eine OCT-Bildgebung (je nach Zeit bis zur Operation mehrmals im Verlauf) durchgeführt. Auf die zentrale Perimetrie wurde verzichtet.

Unmittelbar vor der Operation wurden in Tropfenform ein Mydriatikum und mehrfach 1,25%ige PVP-Jod-Lösung zur Prophylaxe bakterieller Infektionen appliziert.

Alle Operationen wurden in Vollnarkose und in vielen Fällen wurde zusätzlich eine Fazialisakinesie nach O'Brien durchgeführt.

Diejenigen, die nicht schon vorher eine Kunstlinse hatten, erhielten zusätzlich eine Kataraktoperation: Nach zweifacher Hautdesinfektion mit PVP-Jod, Okulopression, Auflegen der Inzisionsfolie, Einsetzen eines Sperrers und erneutem Ausspülen mit PVP-Jod wurde die Linsenkapsel mittels Kapsulorhexis eröffnet, die Linse durch Phakoemulsifikation zerkleinert, abgesaugt und anschließend durch eine 3-stückige Kunstlinse mit Gelbfilter (guter Schutz der Makula vor UV- und Blaulicht) ersetzt. Die Linse wurde im Kapselsack, im Sulcus oder, notfalls, durch Sulcusnahtfixation befestigt.

Die Entfernung des Glaskörpers erfolgte mit Hilfe von 3 Zugängen (Ocutom, Beleuchtung, Infusion) transskleral über die Pars plana unter Indentation bis in die Peripherie (Pars plana-Vitrektomie). Zum Anfärben der Membrana limitans interna wurde der Farbstoff (Indocyaningrün/ Brilliant Blue G) aus einer angewinkelten Kanüle *vor* (nicht unter) die

Netzhaut gespritzt und nach 20 bis 30 Sekunden durch Spülung wieder entfernt. Gegebenenfalls wurde dieser Schritt wiederholt, wenn sich vor der ILM noch anderes Gewebe befand, das zuerst entfernt werden musste. Sobald die ILM sichtbar war, erfolgte das Peeling.

Der Lochverschluss wurde mittels einer speziellen, von Prof. Clemens entwickelten No-Contact- Technik erreicht: Zuerst erzeugte der Operateur durch Luftinstillation einen leichten Überdruck (ca. 15 mmHg) im Auge. Anschließend wurde durch eine vor das Makulaforamen gerichtete Hohnadelsonde („Flöten-Nadel“, „Steve-Charles-Sonde“) die Flüssigkeit unter den hochstehenden Lochrändern aus dem Auge gesaugt und damit ein Anlegen der Netzhautränder und eine Lochverkleinerung bewirkt. Die folgende intraokulare Tamponade mit Gas (meistens Hexafluorethan) oder (selten) Silikonöl verhinderte ein Zurückweichen der Lochränder.



*Abbildung 2: Blick auf ein Makulaforamen durch das Operationsmikroskop*

*Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald*

Nach Verschluss der Sklerotomien mit einer selbstresorbierenden Naht wurden ein Antibiotikum und ein Kortikoid subkonjunktival injiziert, die Wunde ein weiteres Mal mit PVP-Jod desinfiziert, Atropin- und Floxal-Augensalbe verabreicht, das Auge mit einem Kapselverband verschlossen und bis zum 1. postoperativen Tag nicht mehr manipuliert.

Der Operation folgte ein weiterer, ca. 5-tägiger stationärer Aufenthalt. Während dieser Zeit musste der Patient (unterstützt durch spezielle Lagerungskissen) sitzend oder liegend/ in Bauch oder Seitenlage eine Kopfabwärtsposition einhalten, um die Gasblase in der korrekten Position zu halten.

Spätestens zum Zeitpunkt der Entlassung bestimmte man erstmals postoperativ den Visus. Man erhält hierdurch einen Tendenzwert, realistische Visus- und Refraktionswerte lassen sich nach optischer Rehabilitation ab ca. 6 bis 8 Wochen postoperativ messen. Eine komplette Augenuntersuchung folgte, eine weitere OCT erfolgte nur in Zweifelsfällen.

Als Entlassungsmedikation wurden ein Antibiotikum, ein Kortikoid, ein Mydriatikum und systemisch Voltaren verordnet. Über die Dauer der Einnahme des Antibiotikums und des Kortikoids entschied der niedergelassene Augenarzt.

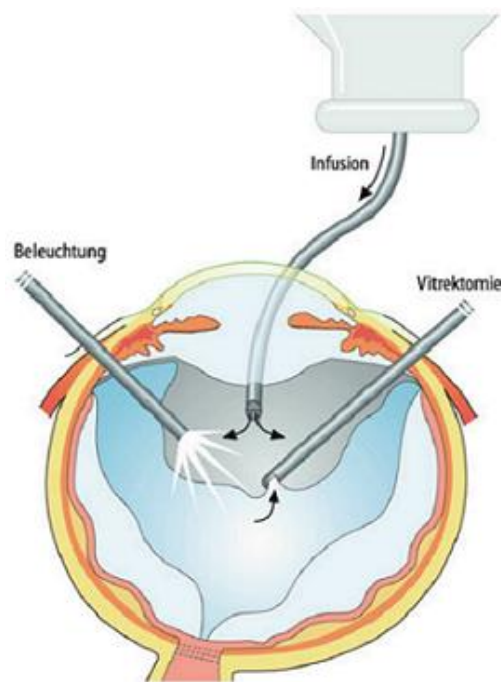


Abbildung 3: Vitrektomie, schematische Zeichnung

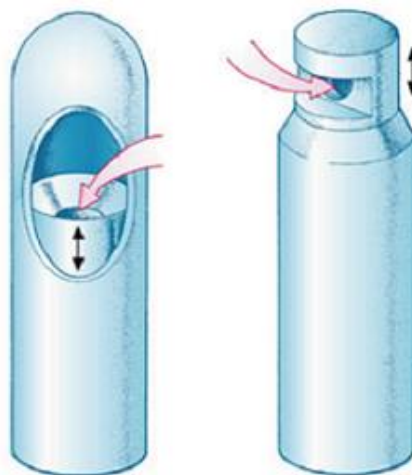
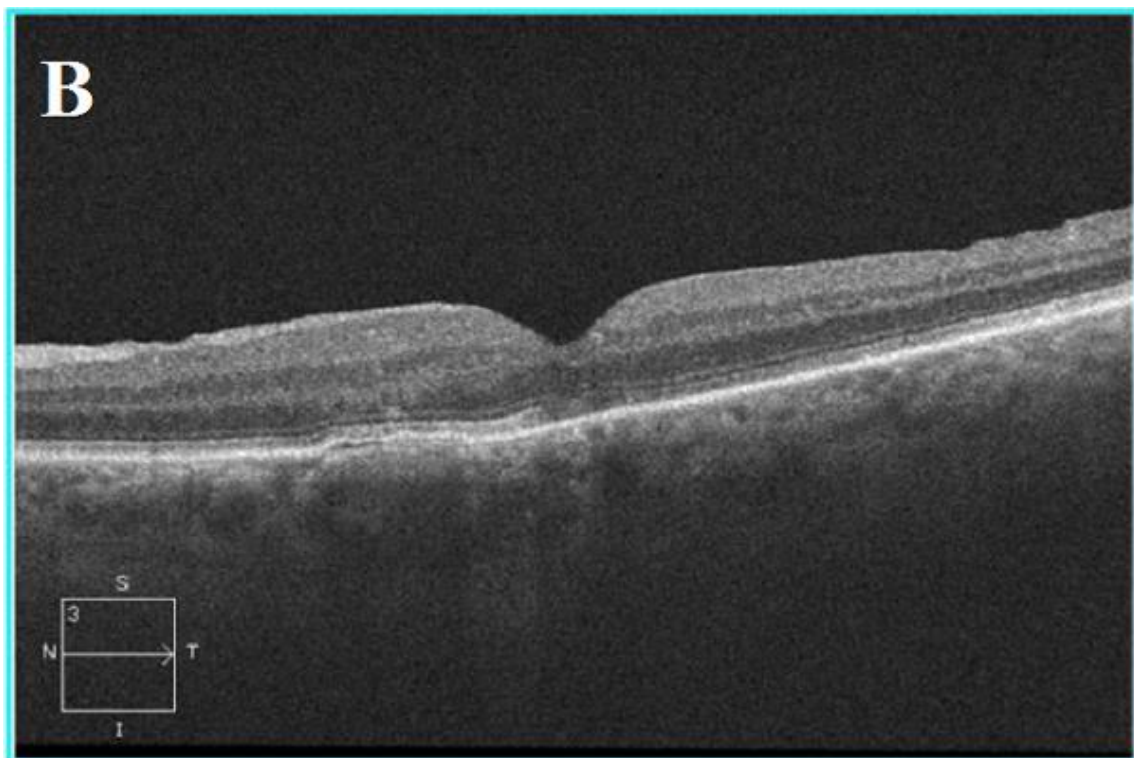
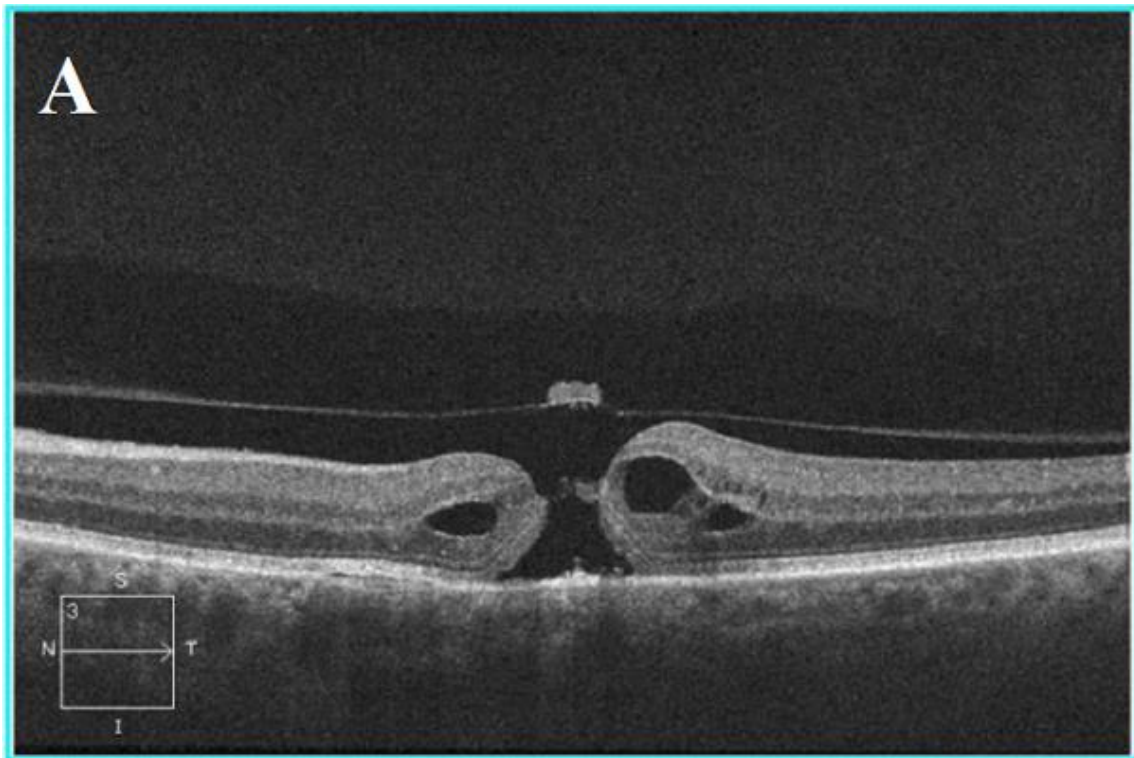


Abbildung 4: Vitrektomie-Gerät: Ocutom

Quelle Abbildungen 3 und 4: Grehn, Franz (2012): Augenheilkunde, S. 282 + 283



*Abbildung 5: OCT-Vergleich Makula prä- und postoperativ*

*A: Makulaforamen Stadium 4, OCT-Aufnahme 7 Tage präoperativ*

*B: Gleiches Auge, OCT-Aufnahme 76 Tage postoperativ*

*Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald*

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Material

Mit Hilfe des ICD-Codes für Erkrankungen oder Eingriffe an der Retina wurde in Zusammenarbeit mit der zentralen Patientenakteverwaltung und dem Datenschutzbeauftragten der Universitätsklinik zu Greifswald eine Liste mit ca. 800 Patienten erstellt, die im Zeitraum 1. Januar 2006 – 31. Dezember 2013 in der Universitätsaugenklinik stationär wegen Netzhauterkrankungen behandelt wurden. Die Durchsicht der Anamnesebefunde, Stammbögen, Operationsberichte und Entlassungsbriefe dieser Patienten ergab schließlich die Fälle, die wegen eines Makulaforamens operiert wurden. Existierten bei einem Patienten wegen mehrerer Operationen an einem oder beiden Augen mehrere Fälle, wurden aus Gründen der Stichprobenhomogenität alle Fälle bis auf einen durch zufällige Auswahl nicht berücksichtigt.

Insgesamt wurden im Zeitraum Januar 2006 – Dezember 2013 134 verschiedene Patienten an einem Makulaforamen operiert.

Die Frauen sind im Vergleich zu den Männern signifikant in der Überzahl:

*Tabelle 4: Geschlechtsverteilung der Patienten*

<i>Frauen (absolut)</i>	<i>Frauen (%)</i>	<i>Männer (absolut)</i>	<i>Männer (%)</i>	<i>Summe (absolut)</i>
94	70,14%	40	29,85%	134

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation durchschnittlich 68,75 Jahre alt, ca. 166 cm groß und 77 kg schwer.

Es wurden bei 134 Patienten 134 Augen operiert, es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen der Anzahl rechter und linker Augen.

*Tabelle 5: Seitenverteilung der operierten Augen*

<i>Links (absolut)</i>	<i>Links (%)</i>	<i>Rechts (absolut)</i>	<i>Rechts (%)</i>	<i>Summe (absolut)</i>
69	51,50%	65	48,50%	134

Die Chirurgie erfolgte sowohl an echten Makulaforamina bis Stadium 4 nach Gass, als auch an Pseudo- oder Schichtforamina. Meistens wurde der Defekt bei der

Aufnahmeuntersuchung, intraoperativ oder spätestens bis zur Entlassung klassifiziert, in den anderen Fällen nachträglich von uns anhand der Umschreibungen des Foramens in verschiedenen Dokumenten.

*Tabelle 6: Übersicht über die operierten Makulaforamina*

Pseudoforamen (absolut/%)	Stadium 1 (absolut/%)	Stadium 2 (absolut/%)	Stadium 3 (absolut/%)	Stadium 4 (absolut/%)
18/13	0	5/4	18/13	93/69

In den Operationsberichten war i.d.R. vermerkt, ob ICG oder BBG zum Anfärben der Membrana limitans interna benutzt wurde. Fehlte die Angabe, wurde, in Absprache mit dem Operateur und Betreuer dieser Arbeit, Prof. Dr. Clemens, davon ausgegangen, dass bis zu einem Zeitpunkt auf jeden Fall und ausschließlich der grüne Farbstoff und ab diesem Zeitpunkt auf jeden Fall ausschließlich der blaue Farbstoff verwendet wurde. Die Verteilung war wie folgt:

*Tabelle 7: Verteilung der Peeling-Farbstoffe*

Grün (absolut)	Grün (%)	Blau (absolut)	Blau (%)	Summe (absolut)
54	40,30%	80	59,70%	134

Bei allen Patienten wurde die Membrana limitans interna gepeelt.

## 2.2 Methoden

Das auswertungsrelevante Datenmaterial wurde retrospektiv in 2 Abschnitten erhoben. Im ersten Abschnitt wurde die medizinische und pflegerische Dokumentation während des stationären Aufenthalts des Patienten betrachtet. Die Aufnahme- und Entlassungsuntersuchungen stellen die Untersuchungen 1 und 2 von 5 dar. Sie ergeben sowohl die ersten beiden Fern- (und Nah-)Visus- und Augeninnendruckwerte, als auch die Ergebnisse der einleitenden und abschließenden Spaltlampenuntersuchung, inklusive Status von Glaskörper, Netzhaut und Makula. Der vom aufnehmenden Arzt verwendete standardisierte Anamnesebogen enthielt allgemeine Informationen über den Patienten, weitere Erkrankungen des Auges und anderer Organe, verschriebene Medikamente, Allergien, gegebenenfalls Suchterkrankungen. Die medizinische Beurteilung des postoperativen Verlaufs, einschließlich

Komplikationen, konnte dem Entlassungsbrief entnommen werden, dem OP-Bericht detaillierte Informationen zum Hergang des Eingriffs und dem Pflegebericht und der Kurve, ob pflegerische Probleme aufgetreten waren, beispielsweise bei der Bauchlagerung.

Im zweiten Abschnitt der Datensammlung wurden Ergebnisse von Untersuchungen benötigt, die bis ein Jahr nach der stationären Entlassung des Patienten stattgefunden hatten: die Visusüberprüfungen 3, 4 und 5 von 5 (3, 6 und 12 Monate postoperativ) und die regelmäßigen Statuserhebungen von Glaskörper, Netzhaut und Makula hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen.

Ein Teil der Patienten wurde im Jahr nach der Operation erneut ambulant oder stationär in der Universitätsaugenklinik Greifswald vorstellig, die meisten postoperativen Untersuchungen wurden aber von einem niedergelassenen Augenarzt in Greifswald und der weiteren Umgebung durchgeführt. In der Mehrzahl der Fälle war der einweisende gleichzeitig der betreuende Augenarzt nach der Operation, andernfalls ergab die Nachfrage beim Einweiser oder beim Patienten meistens den aktuellen Augenarzt.

Die Kollegen wurden zuerst telefonisch und anschließend auch schriftlich im Namen der Universitätsaugenklinik Greifswald über diese Studie informiert. Die Patienten wurden nach telefonischer Ankündigung schriftlich um ihr Einverständnis mit der Studie und die Entbindung ihres Augenarztes von der Schweigepflicht gegenüber dem Universitätsklinikum gebeten.

Die Daten wurden auf 2 verschiedenen Wegen erhoben. Erstens: Einige Augenärzte stellten uns die elektronischen oder Papier-Karteikarten in ihrer Praxis zur Einsicht zur Verfügung. Zweitens: Viele Kollegen erklärten sich bereit, die Dokumentation bei den betroffenen Patienten selbstständig nach den erforderlichen Ergebnissen zu durchsuchen.

Zu diesem Zweck wurde ein Fragebogen (Abbildungen 6 und 7) mitsamt Erläuterung entworfen, der auf der einen Seite den Kollegen die Arbeit erleichtern, auf der anderen Seite die Angaben vereinheitlichen und besser vergleichbar machen sollte. Die Augenärzte wurden gezielt nach 5 Komplikationen gefragt, die erfahrungsgemäß häufig auftreten, gleichzeitig hatten sie die Möglichkeit, gegebenenfalls auch andere wesentliche Probleme zu notieren.

Zur Überprüfung der Signifikanz der Ergebnisse wurden der Wilcoxon- und der Kruskal-Wallis-Test auf dem Signifikanzniveau 0,05 eingesetzt.

Pat.: Vorname Name, geb.: Geburtsdatum

OP-Datum: OP-Datum

### Nachuntersuchung 1:

angestrebtes Datum: OP-Datum + 3 Monate

tatsächliches Datum:

**Bestkorrigierte Sehschärfe:** Ferne R

L

Nähe R

L

**Augeninnendruck:** R mmHg

L mmHg

**Komplikationen bis zur Nachuntersuchung 1, ggf. Datum:**

Datum

Druckentgleisung: ☐

Unklare Sehschärfeherabsetzung: ☐

Bindehautnahtrevision: ☐

Glaskörperblutung: ☐

Netzhautablösung: ☐

Sonstiges: \_\_\_\_\_

**Nachoperationen bis zur Nachuntersuchung 1, ggf. Grund und Datum:**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

### Nachuntersuchung 2:

angestrebtes Datum: OP-Datum + 6 Monate

tatsächliches Datum:

**Bestkorrigierte Sehschärfe:** Ferne R

L

Nähe R

L

**Augeninnendruck:** R mmHg

L mmHg

**Faxnummer:** +49 (0) 3834 865902 (Chefsekretariat Prof. Clemens)

Seite 1 von 2



Pat.: **Vorname Name**, geb.: **Geburtsdatum**

OP-Datum: **OP-Datum**

**Komplikationen bis zur Nachuntersuchung 2, ggf. Datum:**

Datum

Druckentgleisung: ☐  
Unklare Sehschärfeherabsetzung: ☐  
Bindehautnahtrevision: ☐  
Glaskörperblutung: ☐  
Netzhautablösung: ☐

Sonstiges: \_\_\_\_\_

**Nachoperationen bis zur Nachuntersuchung 2, ggf. Grund und Datum:**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

### **Nachuntersuchung 3:**

angestrebtes Datum: **OP-Datum + 12 Monate**

tatsächliches Datum:

**Bestkorrigierte Sehschärfe:** Ferne R

L

Nähe R

L

**Augeninnendruck:** R mmHg

L mmHg

**Komplikationen bis zur Nachuntersuchung 3, ggf. Datum:**

Datum

Druckentgleisung: ☐  
Unklare Sehschärfeherabsetzung: ☐  
Bindehautnahtrevision: ☐  
Glaskörperblutung: ☐  
Netzhautablösung: ☐

Sonstiges: \_\_\_\_\_

**Nachoperationen bis zur Nachuntersuchung 3, ggf. Grund und Datum:**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Faxnummer:** +49 (0) 3834 865902 (Chefsekretariat Prof. Clemens)

Seite 2 von 2

### 3 Ergebnisse

Ein Urteil über Erfolg bzw. Misserfolg der Greifswalder Chirurgie am Makulaforamen zu fällen, setzt Kenntnis des Parameters voraus, auf dessen Verbesserung die Operation im Wesentlichen abzielt, der Sehschärfe. Zu diesem Zweck wurden die Ergebnisse der Visusüberprüfungen der operierten Patienten im Zeitraum 1 Jahr postoperativ herangezogen. Um die Vergleichbarkeit der Daten zu wahren, wurden ausschließlich die vermeintlich bestkorrigierten Werte und ausschließlich die Ergebnisse von Untersuchungen einbezogen, die in der Nähe angestrebter Kontrollzeitpunkte lagen: 3, 6 und 12 Monate postoperativ.

*Tabelle 8: Übersicht Untersuchungszeitpunkte 1 bis 5*

Untersuchung 1	Untersuchung 2	Untersuchung 3	Untersuchung 4	Untersuchung 5
Aufnahmeunter-suchung	Entlassungsunter-suchung	ca. 3 Monate postoperativ	ca. 6 Monate postoperativ	ca. 1 Jahr postoperativ

Im Vordergrund steht die Fragestellung: Besteht ein Unterschied zwischen den Langzeitergebnissen der Patienten, bei denen zum Anfärben der Membrana limitans interna Indocyaningrün verwendet wurde und derer, bei denen der blaue Farbstoff zum Einsatz kam? Je nach appliziertem Farbstoff wurden die Patienten in 2 Gruppen unterteilt. Der Vorzeichen-Rang-Vergleich für gepaarte Beobachtungen (hier: Wilcoxon-Test) beider Gruppen zum Untersuchungszeitpunkt 1 ergab eine vergleichbare Ausgangslage ( $p = 0,1192$ ).

Außerdem wurde zur Beantwortung dieser Fragestellung ein signifikanter Unterschied im Wilcoxon-Vergleich ( $p = 0,0150$ ) der Ausgangsvisuswerte von Männern und Frauen berücksichtigt und dazu eine weitere Untergliederung nach dem Geschlecht vorgenommen. Interessant ist, dass die Differenz der Durchschnittsvisus der Männer und der Frauen 1 Jahr nach der Operation deutlich kleiner ist als prä- und kurze Zeit postoperativ:

*Tabelle 9: Mittlerer Dezimalfernvisus getrennt nach Geschlechtern zu den Untersuchungszeitpunkten 1 bis 5*

Untersuchungszeitpunkt	Mittlerer Dezimalvisus Männer (MDM)	n Männer	Mittlerer Dezimalvisus Frauen (MDF)	n Frauen	Differenz MDM-MDF
1	0,227	35	0,169	78	0,058
2	0,069	24	0,044	46	0,025
3	0,281	33	0,222	67	0,059
4	0,287	27	0,254	64	0,033
5	0,329	26	0,295	65	0,034

Vielen Patienten ist besonders das scharfe Sehen in der Nähe, zum Beispiel beim Lesen, wichtig. Eine regelmäßige postoperative Kontrolle des Nahvisus wurde jedoch nur bei wenigen Patienten durchgeführt, weshalb auf eine ausführliche Beobachtung dessen Entwicklung in dieser Arbeit verzichtet und die Nahvisuswerte nur an dieser Stelle im präoperativen Vergleich zu den Fernvisuswerten dargestellt werden (Abbildung 8). Im Anschluss konzentriert sich die Arbeit auf die Betrachtung des Fernvisus, der Ausdruck „Visus(wert)“ oder „Sehschärfe“ bezieht sich dementsprechend in der Folge stets auf den Fernvisus.

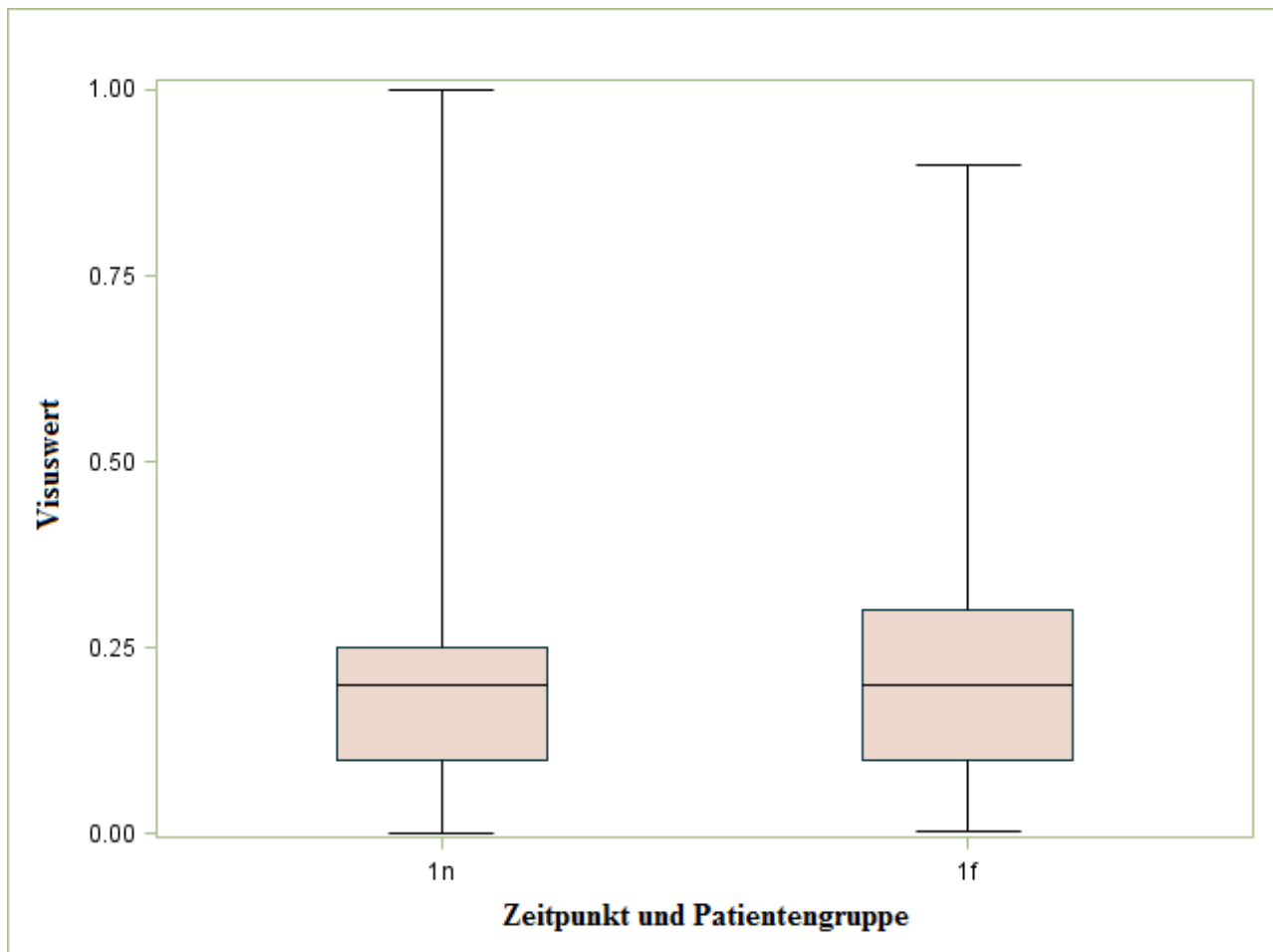


Abbildung 8: Vergleich Nahvisuswerte – Fernvisuswerte zu Untersuchungszeitpunkt 1 (präoperativ)

**y-Achse:** Nah-/ Fernvisuswert, **x-Achse:** Zeitpunkt und Patientengruppe:

**1n:** Nahvisuswerte aller Patienten zu Untersuchungszeitpunkt (UZ) 1, **1f:** Fernvisuswerte aller Patienten zu UZ 1

Für einen Beitrag zur Diskussion über weitere Einflussfaktoren auf die Langzeitergebnisse der Operationen bei Makulaforamen wurden die Patienten auf Fraktionen verteilt, in denen sie je eins der folgenden Merkmale eint:

- Komplikation der Druckentgleisung
- Begleitdiagnose Netzhautforamen
- Komplikation der Glaskörperblutung
- Komplikation der Netzhautablösung
- Komplikationen bei der postoperativen Lagerung
- Begleiterkrankung Hypertonie

- Begleiterkrankung Diabetes mellitus

Eine weitere Unterteilung nach Farbstoff und Geschlecht ist hier nicht sinnvoll, da die Stichproben dann ihre repräsentative Größe verlieren.

Um die Entwicklungen der Sehschärfen bei den verschiedenen Gruppen anschaulich vergleichend darzustellen, werden Boxplots verwendet, in denen auch Median, Maximum und Minimum verzeichnet sind. In den Boxplots steht nicht der arithmetische Mittelwert der Dezimalzahlen - dieser ist höher als der geometrische Mittelwert der Visuswerte (Alexandridis und Straub 1995), weshalb die Mittelwerte auf Basis der dekadischen Logarithmen der Visuswerte nur in den Tabellen zu finden sind. Dies trägt der Stufung der Sehschärfewerte nach dekadisch-logarithmischen 0,1er-Einheiten bzw. um den Faktor 10. Wurzel aus 10 ( $= 1,2589$ ) Rechnung.

### 3.1 Visuswerte aller Patienten zu den Untersuchungszeitpunkten 1 bis 5

Einleitend zeigen Abbildung 9 sowie die Tabelle 10 alle Sehschärfewerte, die erfasst wurden, im Überblick zu den Zeitpunkten 1 bis 5.

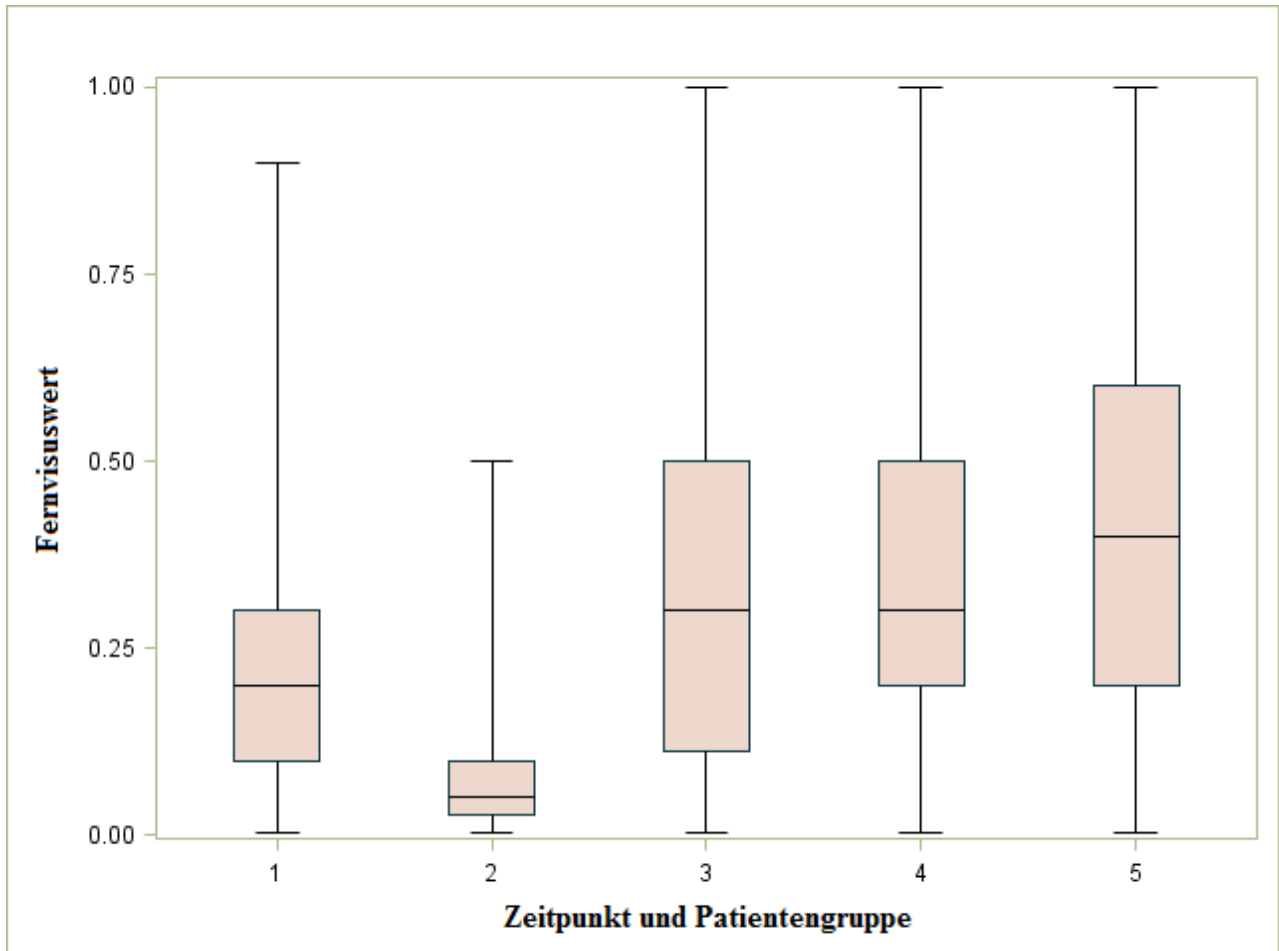


Abbildung 9: Fernvisuswerte aller Patienten zu den Untersuchungszeitpunkten 1 (präoperativ) bis 5 (1 Jahr postoperativ)

**y-Achse:** Fernvisuswert, **x-Achse:** Zeitpunkt und Patientengruppe:

**1:** Werte aller Patienten zu Untersuchungszeitpunkt (UZ) 1 (präoperativ), **2:** Werte aller Patienten zu UZ 2 (bei der Entlassung), **3:** Werte aller Patienten zu UZ 3 (3 Monate postoperativ), **4:** Werte aller Patienten zu UZ 4 (6 Monate postoperativ), **5:** Werte aller Patienten zu UZ 5 (1 Jahr postoperativ)

*Tabelle 10: Statistische Maßzahlen Fernvisus aller Patienten zu den Untersuchungszeitpunkten 1 bis 5*

Untersuchungszeitpunkt	Mittlerer Dezimalvisus	Median	Minimum	Maximum	n
1	0,185	0,2	0,003	0,9	113
2	0,051	0,05	0,003	0,5	70
3	0,240	0,3	0,003	1,0	100
4	0,263	0,3	0,003	1,0	91
5	0,304	0,4	0,003	1,0	91

*Tabelle 11: Veränderung der Fernvisuswerte aller Patienten zwischen Untersuchungszeitpunkt 1 (präoperativ) und 5 (1 Jahr postoperativ)*

Anstieg (absolut/%)	Abfall (absolut/%)	Keine Veränderung (absolut/%)	n
53/65	15/19	13/16	81

Die Ergebnisse der meisten Visusuntersuchungen durchschnittlich ca. 7 Tage nach der Operation, zur Zeit der Entlassung, fallen deutlich schlechter aus als präoperativ. Danach ist eine kontinuierliche positive Entwicklung der Sehschärfe bis zur letzten Follow-Up-Untersuchung ungefähr ein Jahr nach der Operation zu sehen, im Wilcoxon-Test sind die Werte ein Jahr postoperativ signifikant besser als die Ausgangswerte ( $p < 0,0001$ ). Die Visuswerte, die kurz nach der Operation gemessen wurden, sind auf Grund der erschwerten Untersuchungsbedingungen zu diesem Zeitpunkt (okulärer Reizzustand, Gas- bzw. Öltamponade) wenig aussagekräftig, sie werden daher nicht weiter behandelt.

Das lokale Maximum zu Zeitpunkt 3, Visus 1,0 bei 2 Frauen ist gleichzeitig das globale Maximum, die geringste Sehleistung liegt zu allen Zeitpunkten bei 0,003, der Wahrnehmung von Handbewegungen.

Bemerkenswert ist auch die starke Vergrößerung des Interquartilbereichs, dem Bereich, in dem die Hälfte aller Werte liegt, von Zeitpunkt 2 zu Zeitpunkt 3.

Um von einem Anstieg, einem Abfall oder keiner Veränderung des Visus zwischen zwei Zeitpunkten sprechen zu können, muss es zu beiden Zeitpunkten Werte des Patienten geben. Dies trifft beim Vergleich von Zeitpunkt 5 und Zeitpunkt 1 auf 81 Patienten zu, von denen 53 einen Visusanstieg hatten und 15 einen Visusabfall. Bei 13 Patienten ist die Sehschärfe unverändert geblieben.

Daraus folgt, dass die Chirurgie am Makulaforamen in Greifswald für die meisten

Patienten einen deutlichen Gewinn an Sehleistung verheißt.

Die folgenden Kapitel wenden sich nun der primären Fragestellung dieser Arbeit zu: Wirkt sich der Peeling-Farbstoff auf das Langzeitergebnis der Operation aus und spielt das Geschlecht eine Rolle? Zuerst wird die Gruppe der Männer betrachtet.



### 3.2 Visuswerte der Männer bei der Follow-Up-Untersuchung 3 Monate postoperativ (Untersuchungszeitpunkt 3)

Die 40 operierten Männer waren durchschnittlich 66,6 Jahre alt.

Als erster Zeitpunkt zur nicht-stationären Nachkontrolle waren 3 Monate postoperativ angestrebt. Sehschärfeuntersuchungen, die nach gemittelt 84 Tagen durchgeführt wurden, ergaben die folgenden Werte:

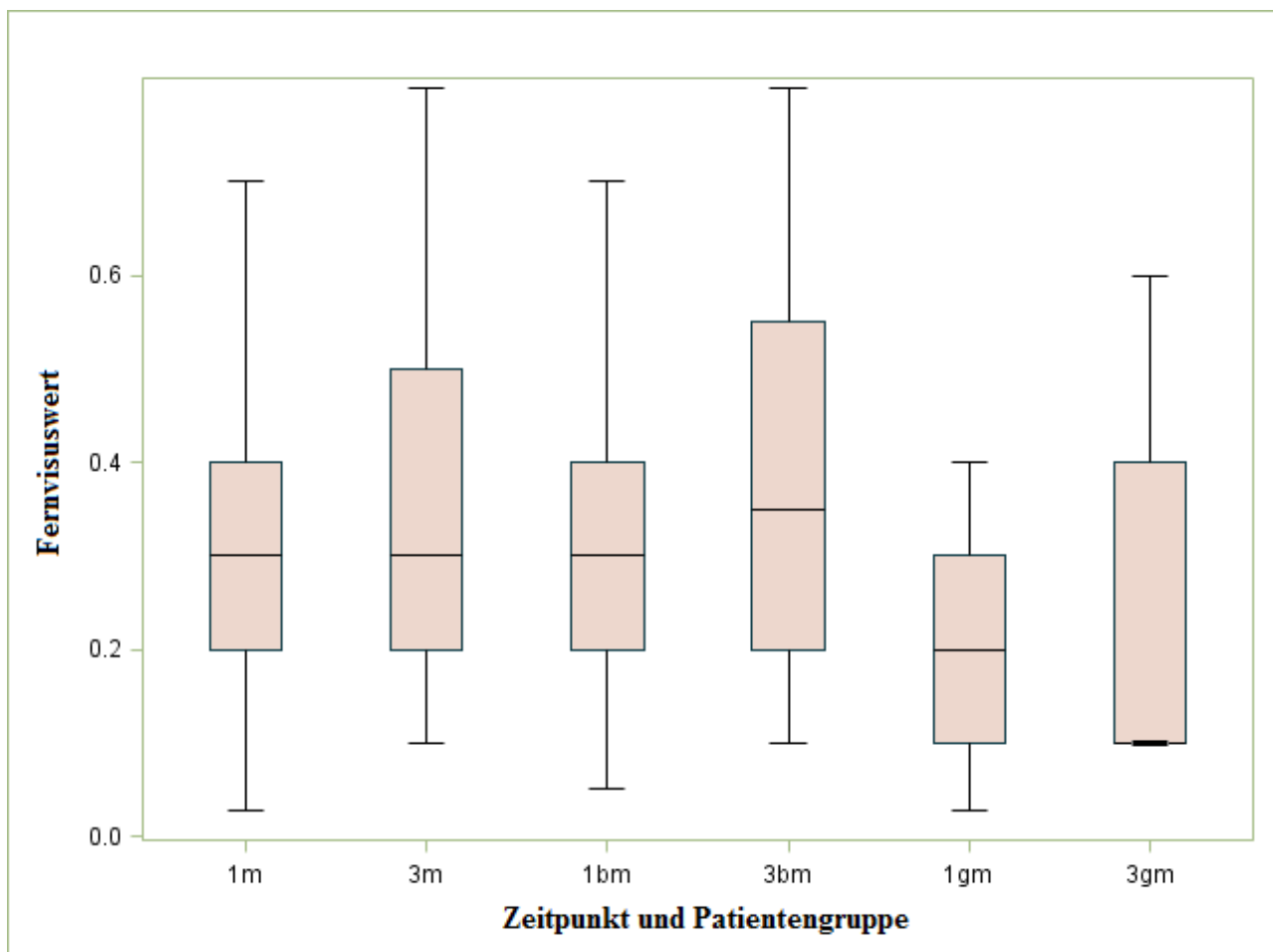


Abbildung 10: Fernvisuswerte der Männer getrennt nach Farbstoffen zu den Untersuchungszeitpunkten 1 (präoperativ) und 3 (3 Monate postoperativ)

**y-Achse:** Fernvisuswert, **x-Achse:** Zeitpunkt und Patientengruppe:

**1m:** Werte aller Männer zu Untersuchungszeitpunkt (UZ) 1, **3m:** Werte aller Männer zu UZ 3, **1bm:** Werte aller Männer mit blauem Farbstoff zu UZ 1, **3bm:** Werte aller Männer mit blauem Farbstoff zu UZ 3, **1gm:** Werte aller Männer mit grünem Farbstoff zu UZ 1, **3gm:** Werte aller Männer mit grünem Farbstoff zu UZ 3

Anmerkung: bei 3gm liegen Median, Minimalwert und unteres Quartil auf dem gleichen Wert

*Tabelle 12: Statistische Maßzahlen Fernvisus der Männer getrennt nach Farbstoffen zu den Untersuchungszeitpunkten 1 und 3*

Farbstoff	Unter- suchungs- zeitpunkt	Mittlerer Dezimal- visus	Median	Minimum	Maximum	n
Blau	1	0,267	0,3	0,05	0,7	24
Grün	1	0,158	0,2	0,028	0,4	11
Blau	3	0,322	0,35	0,1	0,8	24
Grün	3	0,196	0,1	0,1	0,6	9

*Tabelle 13: Veränderung der Fernvisuswerte der Männer getrennt nach Farbstoffen zwischen Untersuchungszeitpunkt 1 und 3*

Farbstoff	Anstieg (absolut/%)	Abfall (absolut/%)	Keine Veränderung (absolut/%)	Durchschnitt- liche Differenz Untersuchungs- zeitpunkt 3-1	n
Blau	12/57	6/29	3/14	0,058	21
Grün	3/43	2/29	2/29	0,057	7

Abbildung 10 stellt vergleichend die Visuswerte dreier Gruppen jeweils zu den Zeitpunkten 1 und 3 dar: Gruppe 1 beinhaltet alle operierten Männer und teilt sich in Gruppe 2, in der der blaue und Gruppe 3, in der der grüne Farbstoff zum Peeling eingesetzt wurde. Abhängig von der Zahl der ermittelbaren Untersuchungsergebnisse variiert die Stichprobengröße zwischen und innerhalb der Gruppen mit der Zeit. Die genauen Werte stehen in den Tabellen. Der Grund für einen fehlenden Visuswert ist vielfältig: Häufig wurde die Sehschärfe ohne Korrektur gemessen, der Patient wurde außerhalb der angestrebten Zeitpunkte untersucht, der Patient ist verzogen, hat sich bei einem unbekannten Augenarzt in Betreuung begeben oder lebt im Ausland, in wenigen Fällen ist der Patient verstorben.

In allen Gruppen gibt es eine klare positive Entwicklungstendenz. Die Darstellung von Gruppe 1 dient der Übersicht, interessant ist der Vergleich der Gruppen 2 und 3. Das Mittel der Visuswerte der Gruppe 2 liegt zu Zeitpunkt 3 deutlich über dem der Gruppe 3. Die Ausgangswerte der Blau-Gruppe sind jedoch schon vor dem Eingriff höher, aber gerade nicht signifikant höher als die der Grün-Gruppe ( $p = 0,0761$ ). Die durchschnittlichen Differenzen aus 3-Monats- und Ausgangswerten beider Gruppen, als Maß für die Verbesserung durch die Operation, sind ähnlich.

3 Monate nach der Operation hatten 12 von 21 Patienten aus der Blau-Gruppe und 3

von 7 Patienten aus der Grün-Gruppe einen Visusgewinn.

Mit dem Kruskal-Wallis-Vergleich lässt sich ein signifikanter Unterschied einer ordinalskalierten Variable, in diesem Fall dem Fernvisus, zwischen zwei voneinander unabhängigen Stichproben feststellen. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein solcher zwischen Gruppe 2 und 3 nicht ( $p = 0,1248$ ).

### 3.3 Visuswerte der Männer bei der Follow-Up-Untersuchung 6 Monate postoperativ (Untersuchungszeitpunkt 4)

Als Zeitpunkt für die nächste Nachkontrolle waren 6 Monate postoperativ angestrebt. Tatsächlich fanden die Untersuchungen durchschnittlich 183 Tage nach der Operation statt.

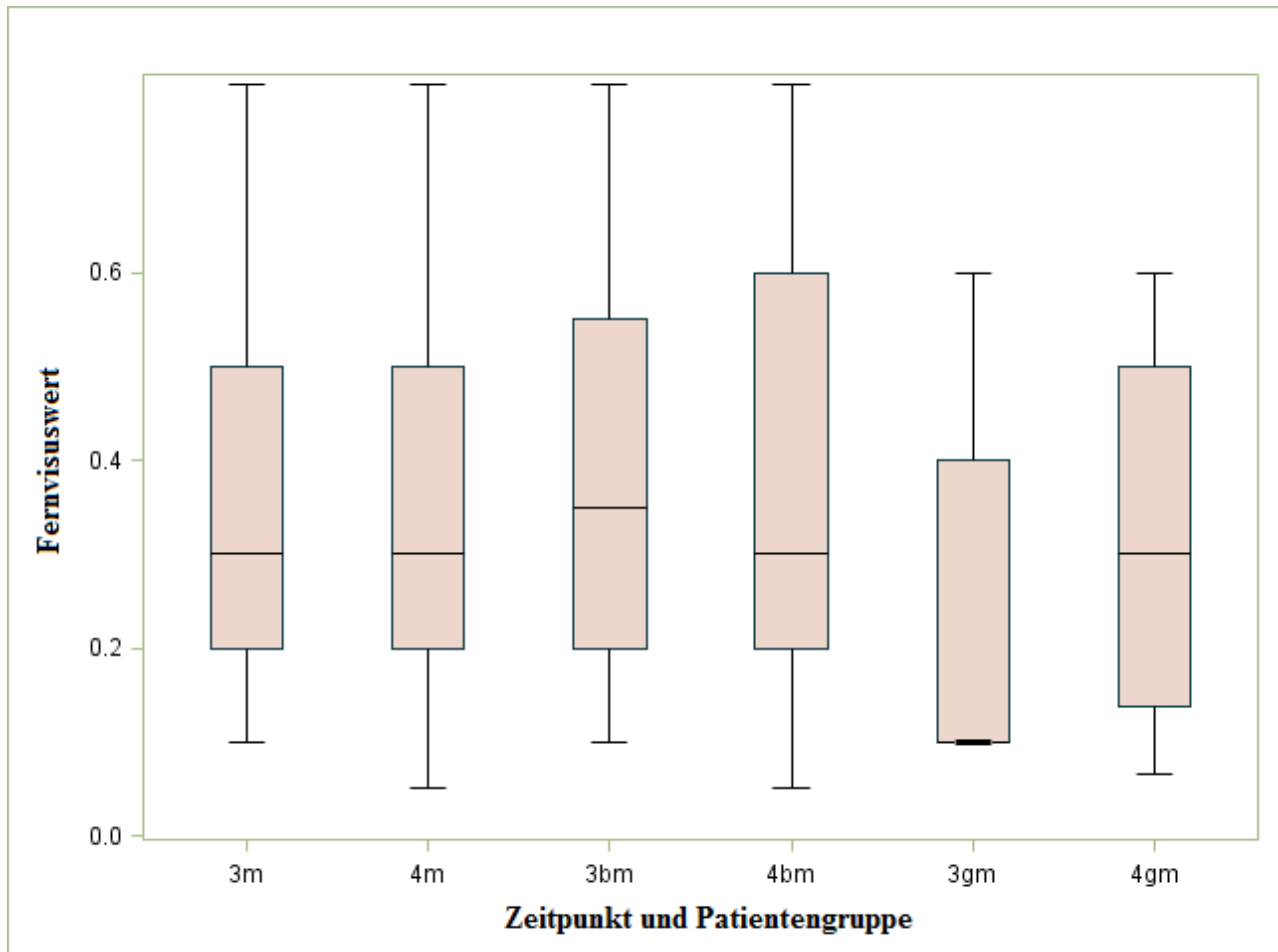


Abbildung 11: Fernvisuswerte der Männer getrennt nach Farbstoffen zu den Untersuchungszeitpunkten 3 (3 Monate postoperativ) und 4 (6 Monate postoperativ)

**y-Achse:** Fernvisuswert, **x-Achse:** Zeitpunkt und Patientengruppe:

**3m:** Werte aller Männer zu Untersuchungszeitpunkt (UZ) 3, **4m:** Werte aller Männer zu UZ 4, **3bm:** Werte aller Männer mit blauem Farbstoff zu UZ 3, **4bm:** Werte aller Männer mit blauem Farbstoff zu UZ 4, **3gm:** Werte aller Männer mit grünem Farbstoff zu UZ 3, **4gm:** Werte aller Männer mit grünem Farbstoff zu UZ 4

Anmerkung: bei 3gm liegen Median, Minimalwert und unteres Quartil auf dem gleichen Wert

*Tabelle 14: Statistische Maßzahlen Fernvisus der Männer getrennt nach Farbstoffen zum Untersuchungszeitpunkt 4*

Farbstoff	Unter- suchungs- zeitpunkt	Mittlerer Dezimal- visus	Median	Minimum	Maximum	n
Blau	4	0,304	0,3	0,05	0,8	19
Grün	4	0,249	0,3	0,066	0,6	8

*Tabelle 15: Veränderung der Fernvisuswerte der Männer getrennt nach Farbstoffen zwischen Untersuchungszeitpunkt 3 und 4*

Farbstoff	Anstieg (absolut/%)	Abfall (absolut/%)	Keine Veränderung (absolut/%)	Durchschnitt- liche Differenz Untersuchungs- zeitpunkt 4-3	n
Blau	8/47	2/12	7/41	0,079	17
Grün	4/57	2/29	1/14	0,030	7

Bei den Männern aus der Blau-Gruppe ist der Mittelwert etwas niedriger, bei der Grün-Gruppe ist er höher als 3 Monate zuvor. Außerdem sind bei gleichen Maxima die Minima beider Gruppen gesunken. Der Vergleich der Differenzen aus den Visuswerten von Zeitpunkt 4 und 3 zeigt jedoch, dass in beiden Gruppen erneut ein leichter Visus-Anstieg zu verzeichnen ist, in der Blau- liegt er über dem der Grün-Gruppe.

In Gruppe 2 hat sich die Sehschärfe in 8 von vergleichbaren 17 Fällen nochmals verbessert, in Gruppe 3 bei 4 von 7 Personen.

Der Kruskal-Wallis-Test findet zu Zeitpunkt 4 keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p = 0,4369$ ).

### 3.4 Visuswerte der Männer bei der Follow-Up-Untersuchung 1 Jahr postoperativ (Untersuchungszeitpunkt 5)

Die nächste und letzte Nachkontrolle war 6 weitere Monate später angestrebt, in der Wirklichkeit wurde sie im Durchschnitt nach 374 Tagen durchgeführt.

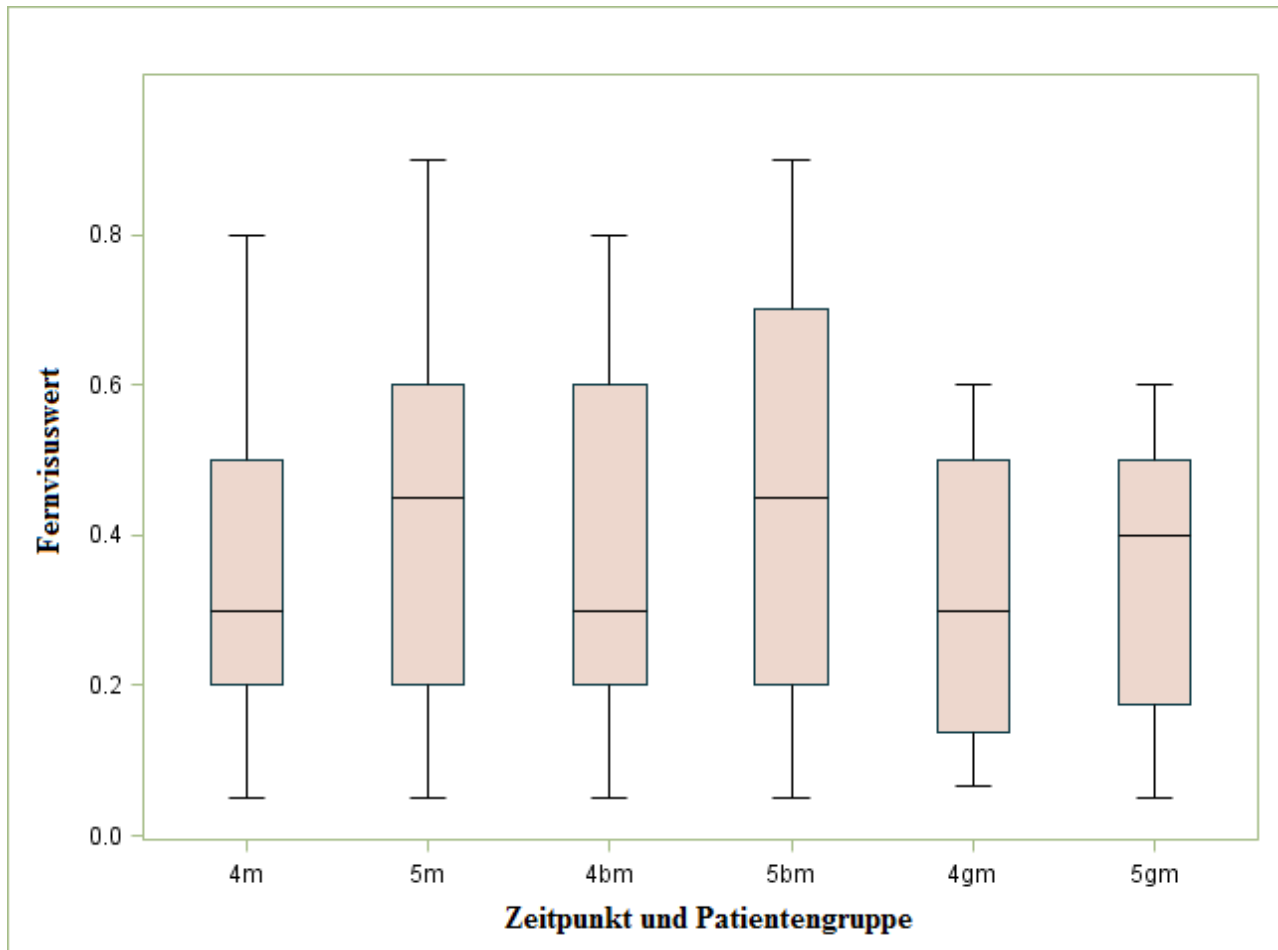


Abbildung 12: Fernvisuswerte der Männer getrennt nach Farbstoffen zu den Untersuchungszeitpunkten 4 (6 Monate postoperativ) und 5 (1 Jahr postoperativ)

**y-Achse:** Fernvisuswert, **x-Achse:** Zeitpunkt und Patientengruppe:

**4m:** Werte aller Männer zu Untersuchungszeitpunkt (UZ) 4, **5m:** Werte aller Männer zu UZ 5, **4bm:** Werte aller Männer mit blauem Farbstoff zu UZ 4, **5bm:** Werte aller Männer mit blauem Farbstoff zu UZ 5, **4gm:** Werte aller Männer mit grünem Farbstoff zu UZ 4, **5gm:** Werte aller Männer mit grünem Farbstoff zu UZ 5

*Tabelle 16: Statistische Maßzahlen Fernvisus der Männer getrennt nach Farbstoffen zum Untersuchungszeitpunkt 5*

Farbstoff	Unter- suchungs- zeitpunkt	Mittlerer Dezimal- visus	Median	Minimum	Maximum	n
Blau	5	0,395	0,45	0,05	0,9	18
Grün	5	0,270	0,4	0,05	0,6	8

*Tabelle 17: Veränderung der Fernvisuswerte der Männer getrennt nach Farbstoffen zwischen Untersuchungszeitpunkt 4 und 5*

Farbstoff	Anstieg (absolut/%)	Abfall (absolut/%)	Keine Veränderung (absolut/%)	Durchschnitt- liche Differenz Untersuchungs- zeitpunkt 5-4	n
Blau	5/38	2/15	6/46	0,05	13
Grün	3/38	2/25	3/38	0,032	8

Der Mittelwert der Blau-Gruppe ist noch einmal deutlich gestiegen, genauso wie der Maximalwert, der nun bei Fernvisus 0,9 bei einer Person liegt, 5 von 13 Personen erzielten noch bessere Zahlen als bei der letzten Kontrolle. Die Grün-Gruppe liegt im Mittel über dem Durchschnitt der letzten Nachuntersuchung, das Maximum hat sich nicht verändert, allerdings das Minimum, das nun auf 0,05 gesunken ist. Die Sehschärfe stieg bei 3 von 8 Personen. Dass beide Gruppen erneut kleine Fortschritte gemacht haben, kann man an den durchschnittlich positiven Unterschieden zu den letzten Visuswerten sehen. Die Gruppen 2 und 3 unterscheiden sich zu Untersuchungszeitpunkt 5 hinsichtlich ihrer Werte nicht signifikant ( $p = 0,2885$ ).

Die abschließende Betrachtung der Werte der Männer 1 Jahr postoperativ führt zu einem zweigeteilten Bild. Der Wilcoxon-Test ergibt, die Daten aller Männer einschließend, eine signifikante Verbesserung zwischen Ausgangs- und Endwerten ( $n = 23$ ,  $p = 0,0186$ ). Werden Gruppe 2 und 3 getrennt überprüft, findet man diesen weder bei der Auswertung der Differenzen aus End- und Anfangsergebnissen (Wilcoxon-Test:  $p = 0,1055$ /  $p = 0,0938$ ), noch beim direkten Vergleich der Stichproben beider Gruppen zu den Zeitpunkten 1 und 5 (Kruskal-Wallis-Vergleich:  $p = 0,1057$ /  $p = 0,1046$ ). Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass die einzelnen Stichprobengrößen der beiden Farb-Gruppen nicht ausreichen, um den grafisch sichtbaren Unterschied auf ein statistisch relevantes Niveau zu heben. Dies würde dafür

sprechen, dass es 1 Jahr postoperativ in beiden Gruppen eine Verbesserung der Ausgangswerte gibt, die aber nicht groß genug ist, um bei den kleinen Stichprobengrößen signifikant zu sein.

Zusammenfassend gibt es zwischen Blau- und Grün-Stichprobe bei den Männern zu jedem Zeitpunkt einen Unterschied, dieser liegt aber nie im statistisch bedeutsamen Bereich.



### 3.5 Visuswerte der Frauen bei der Follow-Up-Untersuchung 3 Monate postoperativ (Untersuchungszeitpunkt 3)

Ca. 70% bzw. 94 der 134 Patienten waren Frauen, diese waren bei der Operation im Durchschnitt 69,6 Jahre alt. Analog zu der Einteilung der Männer sind alle Frauen (Gruppe 1), je nachdem ob Blau oder Grün zum Anfärben der ILM benutzt wurde, entweder Gruppe 2 oder Gruppe 3 zugeordnet. Hinsichtlich der Fragestellung nach einem Einfluss des Farbstoffs auf das Operationsergebnis konzentrieren sich die Beschreibungen weiterhin auf den Vergleich von Gruppe 2 und 3.

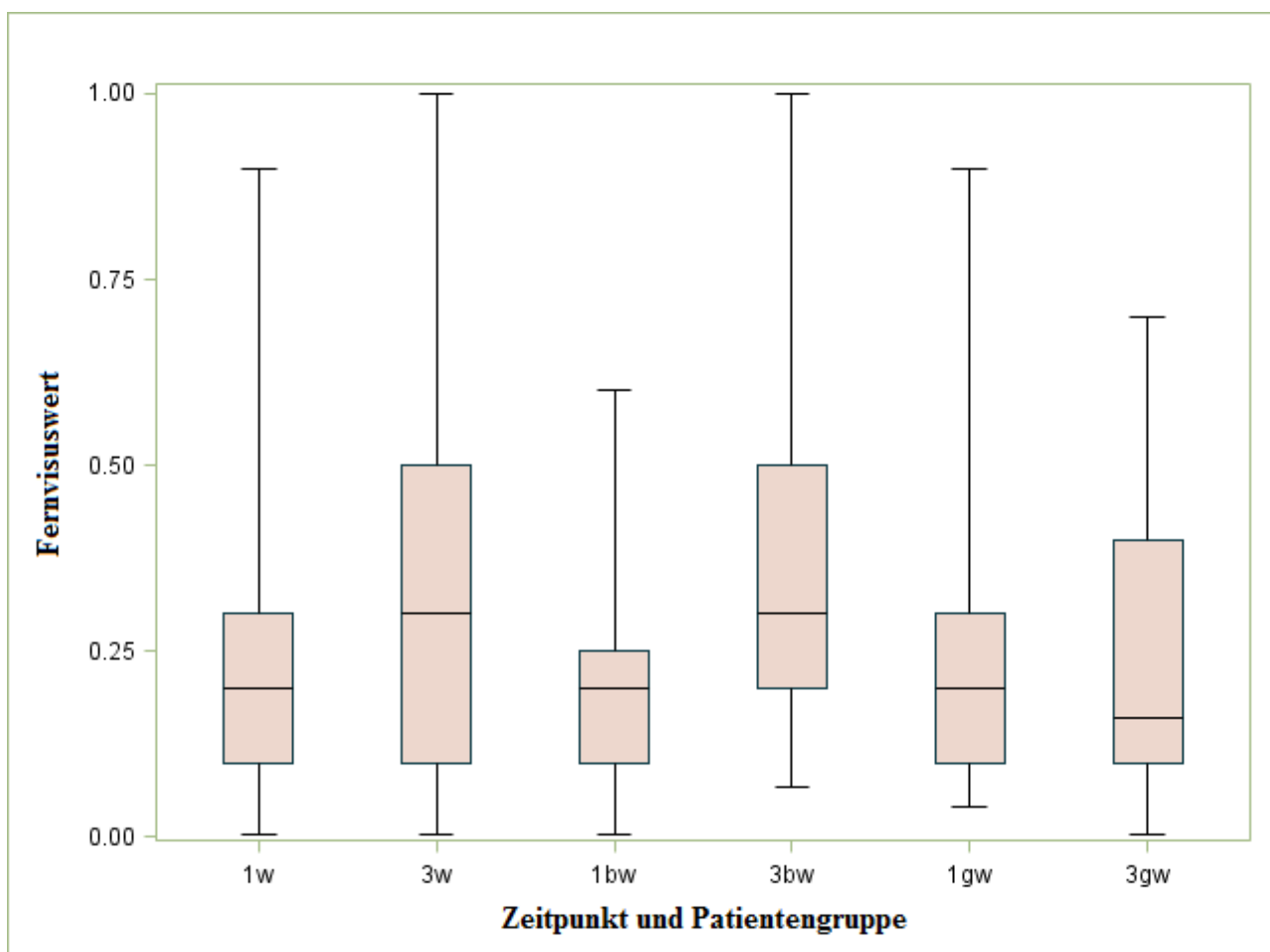


Abbildung 13: Fernvisuswerte der Frauen getrennt nach Farbstoffen zu den Untersuchungszeitpunkten 1 (präoperativ) und 3 (3 Monate postoperativ)

**y-Achse:** Fernvisuswert, **x-Achse:** Zeitpunkt und Patientengruppe:

**1w:** Werte aller Frauen zu Untersuchungszeitpunkt (UZ) 1, **3w:** Werte aller Frauen zu UZ 3, **1bw:** Werte aller Frauen mit blauem Farbstoff zu UZ 1, **3bw:** Werte aller Frauen mit blauem Farbstoff zu UZ 3, **1gw:** Werte aller Frauen mit grünem Farbstoff zu UZ 1, **3gw:** Werte aller Frauen mit grünem Farbstoff zu UZ 3

*Tabelle 18: Statistische Maßzahlen Fernvisus der Frauen getrennt nach Farbstoffen zu den Untersuchungszeitpunkten 1 und 3*

Farbstoff	Unter- suchungs- zeitpunkt	Mittlerer Dezimal- visus	Median	Minimum	Maximum	n
Blau	1	0,172	0,2	0,003	0,6	46
Grün	1	0,165	0,2	0,04	0,9	32
Blau	3	0,311	0,30	0,066	1,0	35
Grün	3	0,154	0,16	0,003	0,7	32

*Tabelle 19: Veränderung der Fernvisuswerte der Frauen getrennt nach Farbstoffen zwischen Untersuchungszeitpunkt 1 und 3*

Farbstoff	Anstieg (absolut/%)	Abfall (absolut/%)	Keine Veränderung (absolut/%)	Durchschnitt- liche Differenz Untersuchungs- zeitpunkt 3-1	n
Blau	25/78	3/9	4/13	0,183	32
Grün	14/54	11/42	1/4	0,039	26

Abbildung 13 stellt die Werte aller Gruppen jeweils zu den Zeitpunkten 1 und 3 dar und zeigt, dass sich die Ausgangswerte der Blau- und Grün-Gruppe nicht wesentlich unterscheiden, die Mittelwerte sind nahezu identisch, die beiden Gruppen lassen sich gut miteinander vergleichen. Dies bestätigt der Kruskal-Wallis-Test ( $p = 0,6063$ ).

3 Monate (im Durchschnitt: 81 Tage) später unterscheiden sich Gruppe 2 und Gruppe 3 hochsignifikant ( $p = 0,0080$ ). Mittelwert, Maximum und Minimum der Blau-Gruppe sind gestiegen, die durchschnittliche Differenz der 3-Monats- und Ausgangswerte klar positiv. Knapp 80% der Patienten hatten einen Visusanstieg, 13% keine Veränderung, 9% einen Sehschärfeabfall.

Der Mittelwert der Grün-Gruppe liegt unterhalb des Ausgangswerts, sowohl Maximal- als auch Minimalwert sind gesunken. Bei etwas mehr als 50% der Patienten ist die Sehschärfe besser und bei 40% schlechter als vor der Operation.

### 3.6 Visuswerte der Frauen bei der Follow-Up-Untersuchung 6 Monate postoperativ (Untersuchungszeitpunkt 4)

Die nächste Nachkontrolle fand bei den Frauen durchschnittlich 184 Tage nach der Operation statt, angestrebt waren 6 Monate.

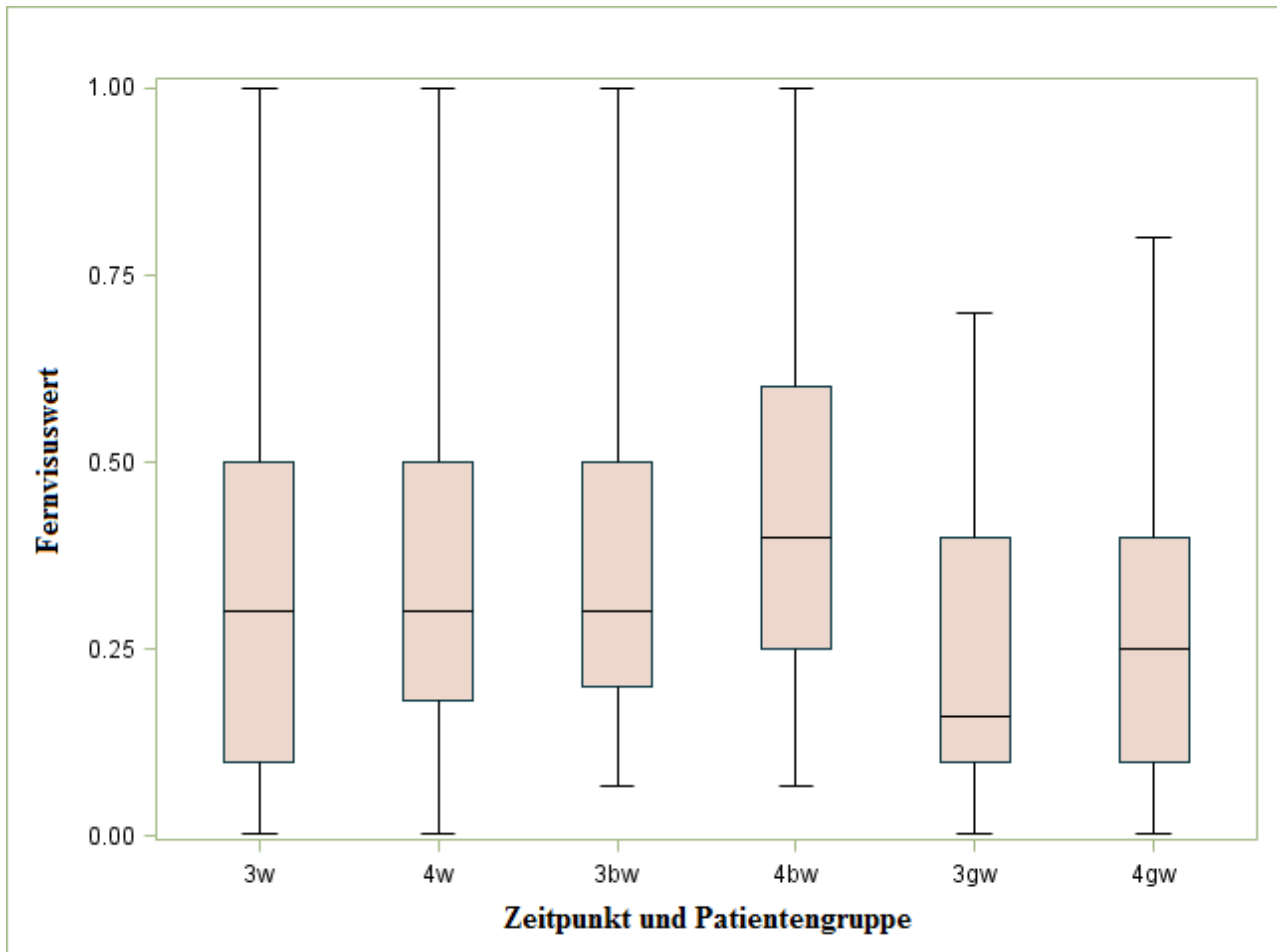


Abbildung 14: Fernvisuswerte der Frauen getrennt nach Farbstoffen zu den Untersuchungszeitpunkten 3 (3 Monate postoperativ) und 4 (6 Monate postoperativ)

**y-Achse:** Fernvisuswert, **x-Achse:** Zeitpunkt und Patientengruppe:

**3w:** Werte aller Frauen zu Untersuchungszeitpunkt (UZ) 3, **4w:** Werte aller Frauen zu UZ 4, **3bw:** Werte aller Frauen mit blauem Farbstoff zu UZ 3, **4bw:** Werte aller Frauen mit blauem Farbstoff zu UZ 4, **3gw:** Werte aller Frauen mit grünem Farbstoff zu UZ 3, **4gw:** Werte aller Frauen mit grünem Farbstoff zu UZ 4

*Tabelle 20: Statistische Maßzahlen Fernvisus der Frauen getrennt nach Farbstoffen zum Untersuchungszeitpunkt 4*

Farbstoff	Unter- suchungs- zeitpunkt	Mittlerer Dezimal- visus	Median	Minimum	Maximum	n
Blau	4	0,388	0,4	0,066	1,0	35
Grün	4	0,152	0,25	0,003	0,8	29

*Tabelle 21: Veränderung der Fernvisuswerte der Frauen getrennt nach Farbstoffen zwischen Untersuchungszeitpunkt 3 und 4*

Farbstoff	Anstieg (absolut/%)	Abfall (absolut/%)	Keine Veränderung (absolut/%)	Durchschnitt- liche Differenz Untersuchungs- zeitpunkt 4-3	n
Blau	13/42	6/19	12/39	0,085	31
Grün	9/33	8/30	10/37	0,040	27

Weiterhin besteht ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,0048$ ) zwischen Gruppe 2 und 3.

Die Sehschärfe der Blau-Gruppe ist im Mittel nochmal gestiegen, fast alle Frauen sehen schärfer bzw. nicht anders als vor 3 Monaten. Die leichte Abwärtstendenz der Grün-Gruppe setzt sich ebenfalls fort, hier gab es gegenüber der letzten Kontrolle bei der großen Mehrheit der Frauen einen Abfall oder keine Veränderung. Die mittlere Differenz der Werte von Untersuchung 4 und Untersuchung 3 ist bei Gruppe 2 mehr als doppelt so groß wie bei Gruppe 3.

### 3.7 Visuswerte der Frauen bei der Follow-Up-Untersuchung 1 Jahr postoperativ (Untersuchungszeitpunkt 5)

Weitere 6 Monate später, durchschnittlich 384 Tage postoperativ, wurden die letzten Werte erhoben, die Grafik 15 abbildet.

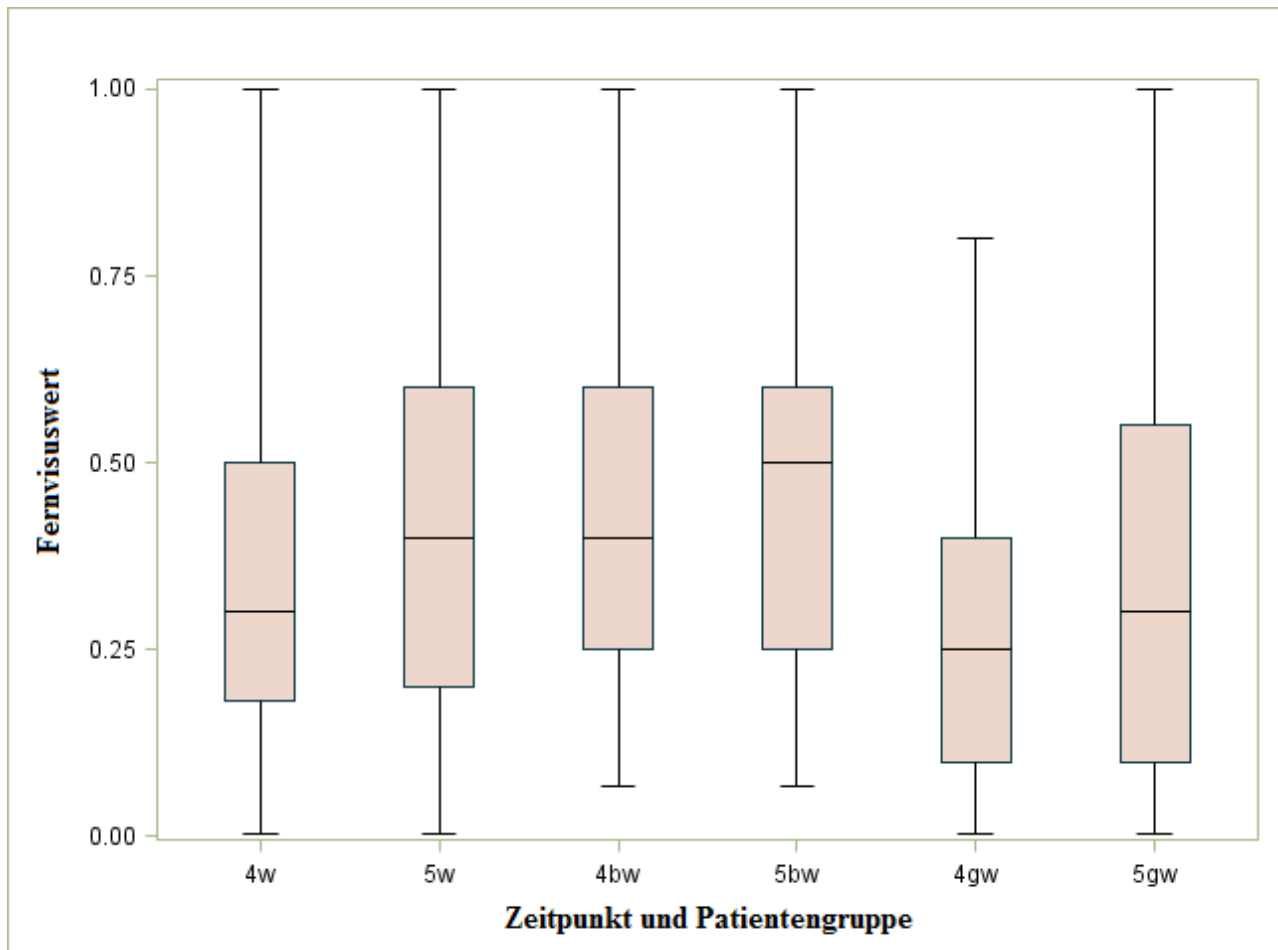


Abbildung 15: Fernvisuswerte der Frauen getrennt nach Farbstoffen zu den Untersuchungszeitpunkten 4 (6 Monate postoperativ) und 5 (1 Jahr postoperativ)

**y-Achse:** Fernvisuswert, **x-Achse:** Zeitpunkt und Patientengruppe:

**4w:** Werte aller Frauen zu Untersuchungszeitpunkt (UZ) 4, **5w:** Werte aller Frauen zu UZ 5, **4bw:** Werte aller Frauen mit blauem Farbstoff zu UZ 4, **5bw:** Werte aller Frauen mit blauem Farbstoff zu UZ 5, **4gw:** Werte aller Frauen mit grünem Farbstoff zu UZ 4, **5gw:** Werte aller Frauen mit grünem Farbstoff zu UZ 5

*Tabelle 22: Statistische Maßzahlen Fernvisus der Frauen getrennt nach Farbstoffen zum Untersuchungszeitpunkt 5*

Farbstoff	Unter- suchungs- zeitpunkt	Mittlerer Dezimal- visus	Median	Minimum	Maximum	n
Blau	5	0,403	0,5	0,066	1,0	33
Grün	5	0,213	0,3	0,003	1,0	32

*Tabelle 23: Veränderung der Fernvisuswerte der Frauen getrennt nach Farbstoffen zwischen Untersuchungszeitpunkt 4 und 5*

Farbstoff	Anstieg (absolut/%)	Abfall (absolut/%)	Keine Veränderung (absolut/%)	Durchschnitt- liche Differenz Untersuchungs- zeitpunkt 5-4	n
Blau	10/33	5/17	15/50	0,042	30
Grün	13/50	4/15	9/35	0,062	26

In der Zwischenzeit hat sich die durchschnittliche Sehschärfe in beiden Gruppen verbessert, dennoch ist die Blau-Gruppe weiterhin, allerdings nur noch knapp signifikant besser als die Grün-Gruppe ( $p = 0,0401$ ). In der Blau-Gruppe ist der Mittelwert weniger steil geklettert als bisher, ein Drittel der Werte ist gegenüber Zeitpunkt 4 gestiegen. Die Grün-Gruppe hat sich im Mittel erstmals klar gesteigert, das Maximum ist Visus 1,0 bei einer Frau, knapp 50% der vergleichbaren Fälle sehen schärfer als bei der letzten Kontrolle, die mittlere Differenz zu den letzten Visuswerten ist zum ersten Mal höher als in der Blau-Gruppe.

Der Wilcoxon-Test bescheinigt der Operation bei den Frauen ein Jahr später und ohne Trennung nach Farbstoffen einen Erfolg ( $n = 58$ ,  $p < 0,0001$ ), die Veränderung gegenüber den Ausgangswerten ist stärker als bei den Männern ( $p = 0,0186$ ). Dies kann einerseits durch die besseren Ausgangswerte der Männer, andererseits ebenfalls durch die Tatsache begründet sein, dass doppelt so viele Frauen wie Männer operiert wurden, dementsprechend die Stichproben größer sind und auch eine in beiden Gruppen ähnliche Differenz bei den Frauen eher als signifikant anerkannt würde. Auch die getrennte Auswertung der Farb-Gruppen nach Wilcoxon ergibt einen signifikanten Sehschärfegewinn in beiden Gruppen, wie zu erwarten fällt dieser in der Blau-Gruppe ( $p < 0,0001$ ) deutlicher aus als in der Grün-Gruppe ( $p = 0,0042$ ). Beim Kruskal-Wallis-Vergleich der Werte zu Zeitpunkt 1 und 5 von jeweils der Blau- und Grün-Stichprobe liegt nur die Blau-Gruppe innerhalb ( $p < 0,0001$ ), die Grün-Gruppe knapp außerhalb ( $p = 0,0620$ ) des Signifikanzbereichs.

Zusammenfassend unterscheiden sich die Frauen, bei denen BBG appliziert wurde, hinsichtlich postoperativer Entwicklung und Endergebnis stark von den Frauen, die ICG bekamen. Dieser Unterschied zeichnete sich bereits bei den 3-, 6- und 12-Monats-Kontrollen ab und wird durch Wilcoxon- und Kruskal-Wallis-Vergleich der Werte beider Gruppen von Zeitpunkt 1 und 5 bestätigt.

Abschließend zeigt Tabelle 24 in Form der p-Werte die Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Vergleichs der Fernvisuswerte der Blau- und Grün-Gruppe zu allen Zeitpunkten ungeachtet des Geschlechts.

Präoperativ war der Fernvisus in der Blau-Gruppe (n = 70) und der Grün-Gruppe (n = 34) nicht signifikant unterschiedlich. Ab Untersuchungszeitpunkt 3 bis zur letzten Nachkontrolle 1 Jahr postoperativ gibt es zwischen beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied, bei nur mäßig sinkenden Fallzahlen.

Da beide Gruppen den gleichen Bedingungen unterlagen bzw. alle möglichen, weiteren Faktoren (s.u.) in beiden Gruppen unkontrolliert und zufällig zum Einfluss kamen, festigt dies die Hypothese, dass es einen Einfluss des Peeling-Farbstoffs auf die chirurgische Verbesserung der Sehschärfe gibt. Den Ausführungen oben zufolge begünstigt der blaue Farbstoff den postoperativen Heilungsverlauf. Man beachte, dass die Signifikanz des Unterschieds zwischen Blau- und Grün-Gruppe drei Monate postoperativ am stärksten ist und im Verlauf bis 1 Jahr nach der Operation abnimmt.

*Tabelle 24: p-Werte des Kruskal-Wallis-Vergleichs der Fernvisuswerte der Blau- und Grün-Gruppe zu den Untersuchungszeitpunkten 1 bis 5*

Untersuchungszeitpunkt	p-Wert
1	0,1192
2	0,7015
3	0,0013
4	0,0050
5	0,0247

### **3.8 Mögliche weitere Einflussfaktoren auf das Operationsergebnis**

Neben dem Peeling-Farbstoff gibt es eine Reihe weiterer Faktoren, denen sich die Patienten ausgesetzt sehen und die den Heilungsprozess und das Ergebnis beeinflussen könnten.

Die folgenden Kapitel nähern sich diesen, indem die Anfangs- und Endergebnisse der Patienten, die von jeweils einem dieser Faktoren betroffen waren, mit denen der Patienten, die nicht betroffen waren, verglichen werden. Die Entwicklung des Visus zwischen der ersten Messung präoperativ und der letzten Messung 1 Jahr postoperativ wird in diesem Zusammenhang nicht betrachtet, der Übersicht wegen und weil diese Arbeit insbesondere an den Langzeitergebnissen der Operation interessiert ist.



### 3.8.1 Komplikationen

Komplikationen bzw. Begleiterkrankungen am Auge können im Rahmen des stationären Aufenthalts (intra- oder postoperativ), aber natürlich auch im weiteren Verlauf nach der Entlassung auftreten. Die stationären Ereignisse lassen sich, eine gewissenhafte Untersuchung und Dokumentation vorausgesetzt, gut nachverfolgen und in die Auswertung einbeziehen - Vorfälle außerhalb der stationären Kontrolle im Gegensatz dazu nur bei einer regelmäßigen, zeitnahen Kontrolle, Diagnostik, Dokumentation und Weitergabe an uns durch den ambulant behandelnden Augenarzt. Patienten, bei denen aus den verschiedenen Gründen eine Verfolgung des außer-stationären Heilungsverlaufs nicht möglich war, werden daher bei der Auswertung dieser Faktoren nicht berücksichtigt.

Ein Rest Unsicherheit verbleibt, ob alle Informationen vollständig und korrekt dokumentiert und weitergegeben wurden, was beim Lesen der folgenden Kapitel bedacht werden muss.

Tabelle 25 zeigt 4 häufige Komplikationen in der Übersicht:

*Tabelle 25: 4 häufige Komplikationen nach Makulaforamenchirurgie*

Komplikation	Patienten (absolut)	Patienten (%)
Druckentgleisung (> 30 mmHg)	62	55,00%
Netzhautforamen (intra-/postoperativ)	35 (32 intraoperativ, 1 postoperativ, 2 beides)	32,00%
Glaskörperblutung (intra-/postoperativ)	18 (2 intraoperativ, 15 postoperativ, 1 beides)	15,00%
Netzhautablösung (intra-/postoperativ)	16 (7 intraoperativ, 8 postoperativ, 1 beides)	14,00%

Die Anzahl der einzelnen Komplikationen basiert auf dem Studium der stationären oder ambulanten Aufnahme – und Entlassungsbefunde, der Untersuchungsergebnisse der niedergelassenen Augenärzte, der Patientenkurve (Druckwerte) und der Operationsberichte (Netzhautforamen/ - ablösung, Glaskörperblutung).

In den weiteren Ausführungen wird auf eine zusätzliche Unterteilung der Populationen nach zeitlichem Auftreten der Komplikation (prä-/ intra- oder postoperativ) verzichtet. Die einzelnen Gruppen würden zu klein und der Schwerpunkt dieser Arbeit verschoben, die Bewertung der Farbstoffe hinsichtlich ihres Einflusses auf die Langzeitergebnisse.

### **3.8.1.1 Komplikation Druckentgleisung**

Eine Augeninnendruckentgleisung, hier definiert als ein postoperativ mindestens einmaliger Wert  $> 30$  mmHg im operierten Auge, trat von diesen Komplikationen am häufigsten auf, bei 55% aller Patienten, bei den meisten in der Zeit vor der Entlassung. In die Gruppe „Patienten mit Druckentgleisung“ wurden alle Patienten eingeschlossen, bei denen es im ersten postoperativen Jahr gesichert zu mindestens einer Druckentgleisung gekommen ist, in die Vergleichsgruppe „Patienten ohne Druckentgleisung“ (Gruppe 0) diejenigen, die in dieser Zeit gesichert keinen Augeninnendruck  $> 30$  mmHg hatten. Um einen Hinweis zu erhalten, ob die Höhe der Druckentgleisung eine Bedeutung hat, wurden die Patienten, je nachdem ob der Druck 30, 40 oder 50 mmHg überstiegen hat, in drei weitere Gruppen (Gruppen 1 - 3) eingeteilt.

Die Stichprobengrößen unterscheiden sich stark, die Gruppen 0 und 1 sind ähnlich groß, der Umfang von Gruppe 2 liegt an der Grenze, der von Gruppe 3 unterhalb des Fallzahlbereichs, in dem die hier verwendeten statistischen Tests arbeiten können (ab ungefähr  $n = 7$ ).

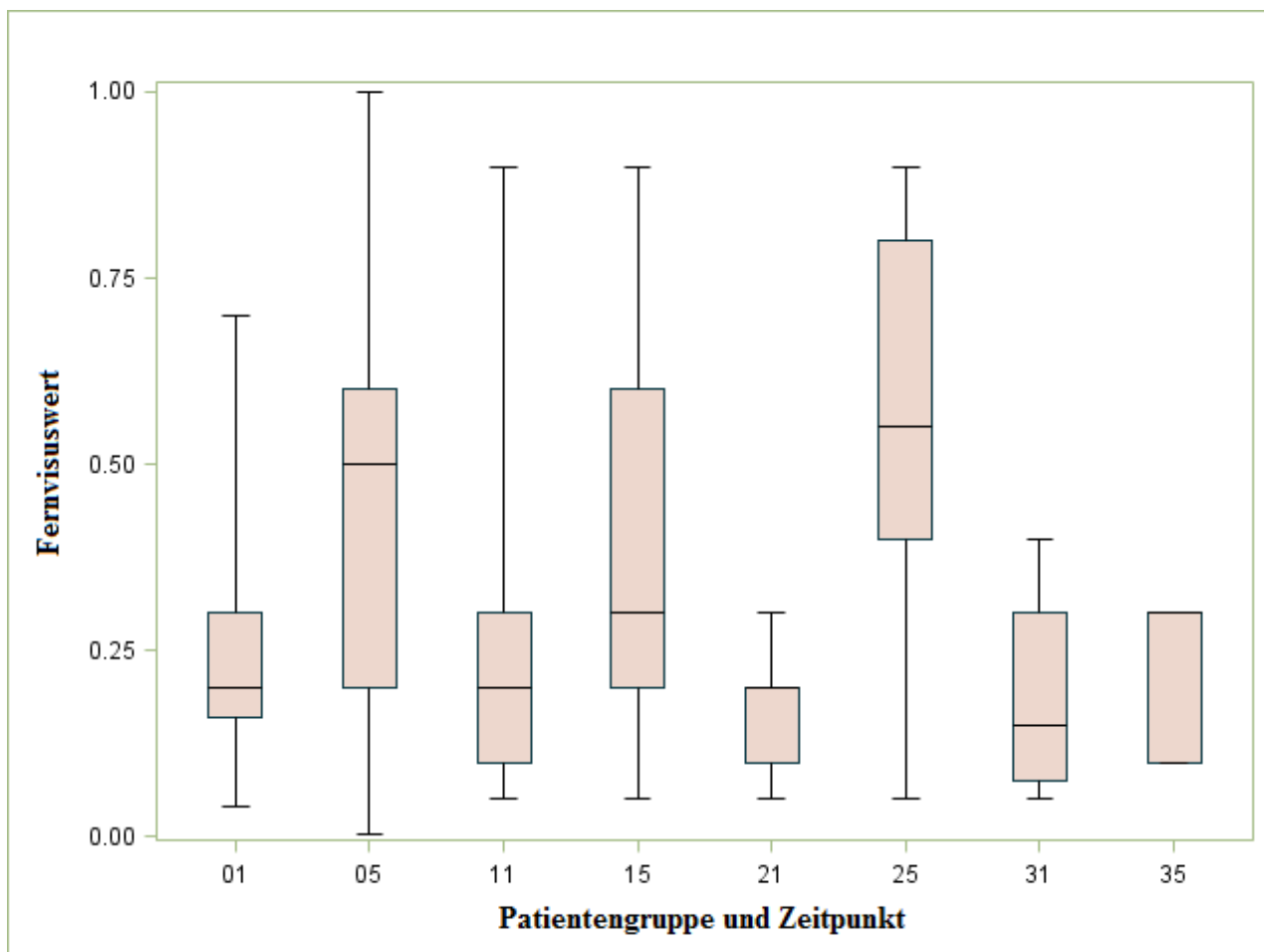


Abbildung 16: Fernvisuswerte aller Patienten getrennt nach Komplikation Druckentgleisung zu den Untersuchungszeitpunkten 1 (präoperativ) und 5 (1 Jahr postoperativ)

**y-Achse:** Fernvisuswert, **x-Achse:** Patientengruppe und Zeitpunkt:

**01:** Werte der Gruppe 0 (keine Druckentgleisung) zu Untersuchungszeitpunkt (UZ) 1, **05:** Werte der Gruppe 0 zu UZ 5, **11:** Werte der Gruppe 1 (Druckentgleisung > 30 mmHg) zu UZ 1, **15:** Werte der Gruppe 1 zu UZ 5, **21:** Werte der Gruppe 2 (Druckentgleisung > 40 mmHg) zu UZ 1, **25:** Werte der Gruppe 2 zu UZ 5, **31:** Werte der Gruppe 3 (Druckentgleisung > 50 mmHg) zu UZ 1, **35:** Werte der Gruppe 3 zu UZ 5

Die Grafik 16 vermittelt den unerwarteten Eindruck, dass die Verbesserung der Sehschärfe in Gruppe 2, in der es mindestens eine Druckentgleisung über 40 mmHg gegeben hat, am stärksten ist. Die Gruppen 0 und 1 liegen ungefähr gleichauf, bei der sehr kleinen Gruppe 3 ist eine Veränderung gegenüber dem Ausgangszustand kaum zu sehen.

Ein interessantes Bild entsteht beim Vergleich der Mittelwerte: der präoperative Mittelwert ist in den Gruppen 0 und 1 ähnlich, in den Gruppen 2 und 3 deutlich kleiner. 1 Jahr später ist die durchschnittliche Sehschärfe in Gruppe 2 mit Abstand am besten, bei 89% der Patienten (8 von 9) ist die Sehschärfe 1 Jahr nach der Operation besser als präoperativ. Bei

den Patienten ohne bzw. mit nur leichter Druckentgleisung 30 - 40 mmHg ist der Mittelwert ähnlich, ebenso der Anteil der Patienten, bei denen der Visus gestiegen ist, ca. 60%.

Das Maximum, Visus 1,0, erreichen nur 2 Patientinnen aus Gruppe 0.

*Tabelle 26: Statistische Maßzahlen Fernvisus aller Patienten getrennt nach Komplikation  
Druckentgleisung zu den Untersuchungszeitpunkten 1 und 5*

Druck- entgleisung Gruppe	n Unter- suchungs- zeitpunkt 1	Mittelwert Unter- suchungs- zeitpunkt 1	n Unter- suchungs- zeitpunkt 5	Mittelwert Unter- suchungs- zeitpunkt 5	Maximum Unter- suchungs- zeitpunkt 5	Minimum Unter- suchungs- zeitpunkt 5
0	45	0,213	39	0,301	1	0,003
1	38	0,196	36	0,297	0,9	0,05
2	10	0,164	10	0,379	0,9	0,05
3	4	0,141	3	0,208	0,3	0,1

*Tabelle 27: Veränderung der Fernvisuswerte aller Patienten getrennt nach Komplikation  
Druckentgleisung zwischen Untersuchungszeitpunkt 1 und 5*

Druck- entgleisung Gruppe	Anstieg (absolut/%)	Abfall (absolut/%)	Keine Veränderung (absolut/%)	Durchschnitt- liche Differenz Untersuchungs- zeitpunkt 5-1	n
0	23/68	6/18	5/15	0,217	34
1	19/59	6/19	7/22	0,136	32
2	8/89	1/11	0/0	0,388	9
3	1/33	1/33	1/33	0	3

Sowohl Wilcoxon- als auch Kruskal-Wallis-Test berücksichtigen bei der Berechnung der Signifikanz die Größe der Stichprobe. Aufgrund der starken Größen-Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen eignen sie sich in den folgenden Fällen am ehesten für eine realistische Einschätzung des OP-Erfolgs in jeder der vier Gruppen. Beide Tests ergeben beim Vergleich der Werte von Zeitpunkt 5 und Zeitpunkt 1, dass die Signifikanz des Sehschärfegewinns in Gruppe 0 am größten ( $p = 0,0029 / < 0,0001$ ) und umso kleiner ist, je höher der Druckanstieg war. Die sehr guten Ergebnisse der wenigen Patienten mit Druckentgleisung bis über 40 mmHg deuten aber darauf hin, dass eine leichte Augeninnendruckerhöhung zumindest nicht hinderlich für die Heilung sein könnte.

### 3.8.1.2 Begleitdiagnose Netzhautforamen

Bei 32% der Patienten wurde während oder nach der OP ein weiteres Netzhautforamen außerhalb der Makula diagnostiziert, was mehr als eine überzufällig häufig auftretende Begleitdiagnose und weniger als eigentliche Komplikation der Operation anzuerkennen ist.

Ein intraoperativ erkanntes Foramen wurde in derselben Operation mit Laser- oder Kryokoagulation behandelt und mit Gas oder Luft tamponiert.

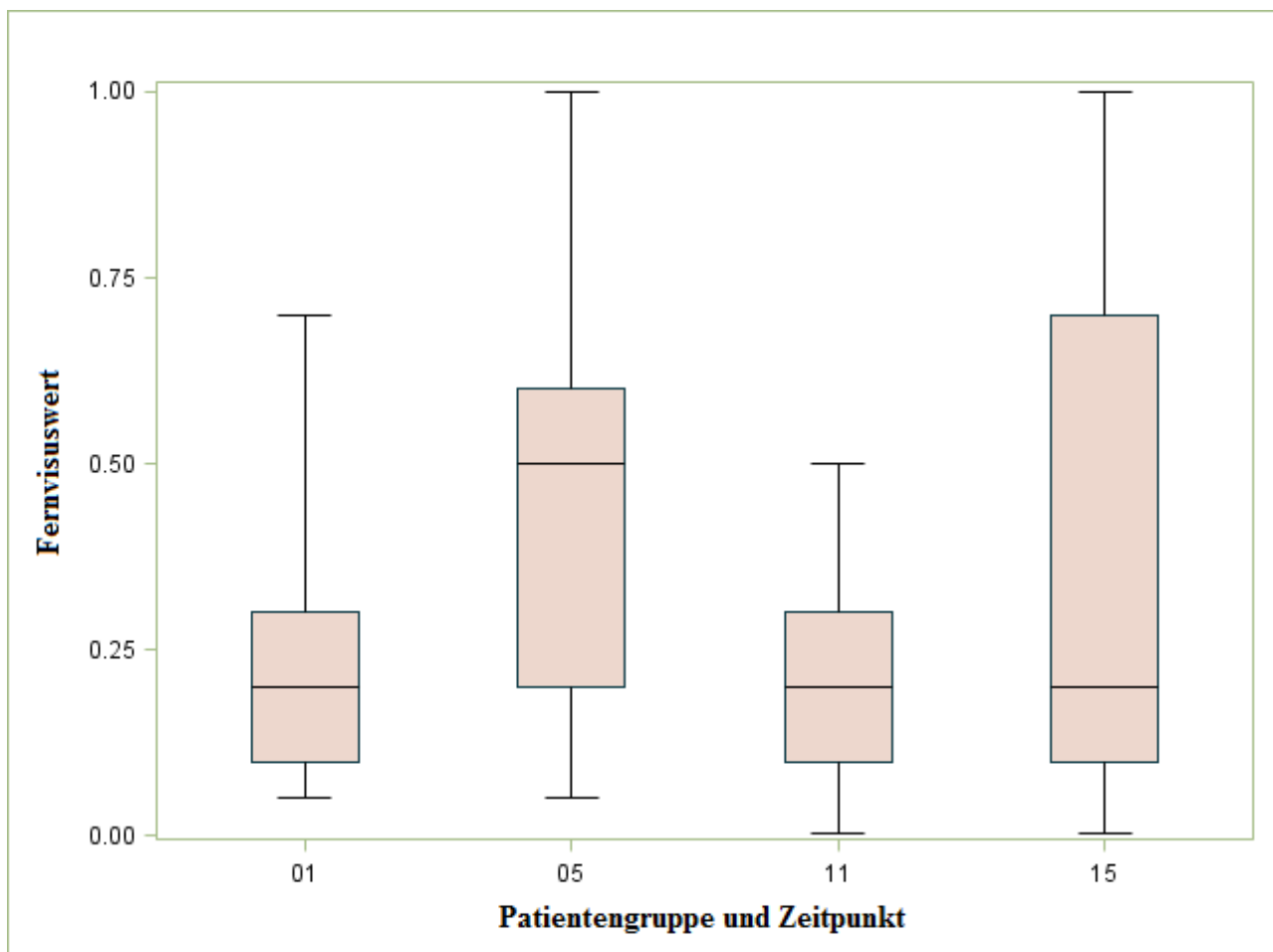


Abbildung 17: Fernvisuswerte aller Patienten getrennt nach Begleitdiagnose Netzhautforamen zu den Untersuchungszeitpunkten 1 (präoperativ) und 5 (1 Jahr postoperativ)

**y-Achse:** Fernvisuswert, **x-Achse:** Patientengruppe und Zeitpunkt:

**01:** Werte der Gruppe 0 (kein Netzhautforamen) zu Untersuchungszeitpunkt (UZ) 1, **05:** Werte der Gruppe 0 zu UZ 5, **11:** Werte der Gruppe 1 (Begleitdiagnose Netzhautforamen) zu UZ 1, **15:** Werte der Gruppe 1 zu UZ 5

*Tabelle 28: Statistische Maßzahlen Fernvisus aller Patienten getrennt nach Begleitdiagnose  
Netzhautforamen zu den Untersuchungszeitpunkten 1 und 5*

Netzhaut- foramen Gruppe	n Unter- suchungs- zeitpunkt 1	Mittelwert Unter- suchungs- zeitpunkt 1	n Unter- suchungs- zeitpunkt 5	Mittelwert Unter- suchungs- zeitpunkt 5	Maximum Unter- suchungs- zeitpunkt 5	Minimum Unter- suchungs- zeitpunkt 5
0	73	0,204	66	0,371	1,0	0,05
1	25	0,139	22	0,174	1,0	0,003

*Tabelle 29: Veränderung der Fernvisuswerte aller Patienten getrennt nach Begleitdiagnose  
Netzhautforamen zwischen Untersuchungszeitpunkt 1 und 5*

Netzhaut- foramen Gruppe	Anstieg (absolut/%)	Abfall (absolut/%)	Keine Veränderung (absolut/%)	Durchschnitt- liche Differenz Untersuchungs- zeitpunkt 5-1	n
0	44/72	8/13	9/15	0,220	61
1	8/47	5/29	4/24	0,149	17

In Abbildung 17 werden die Ausgangs- und Endwerte der Gruppen 0 und 1 verglichen. Gruppe 0 bilden wieder die Patienten, bei denen intra- oder bis 1 Jahr postoperativ sicher kein Netzhautforamen festgestellt wurde, Gruppe 1 schließt alle ein, bei denen diese Diagnose sicher mindestens einmal gestellt wurde.

Die Boxplots ähneln sich sowohl prä- als auch postoperativ. Gruppe 0 hat zu Zeitpunkt 1 etwas bessere, zu Zeitpunkt 5 deutlich bessere Werte als Gruppe 1, was der Vergleich der Mittelwerte ergibt. Bei 72% der Patienten ohne weiteres Netzhautforamen ist der Visus 1 Jahr nach der Operation höher als präoperativ, durchschnittlich um 0,22. Bei den Patienten mit Komplikation ist die mittlere Differenz zum Anfangsvisus kleiner und nur 47% sehen besser als vor der Operation.

Die Ergebnisse des Kruskal-Wallis- und Wilcoxon-Tests sind ein hochsignifikanter Operationserfolg hinsichtlich des Fernvisus bei den Patienten ohne die Begleitdiagnose ( $p < 0,0001$ ) und ein deutlich bzw. knapp nicht signifikantes Resultat bei den Patienten mit einem weiteren Netzhautforamen ( $p = 0,3974$ /  $p = 0,0557$ ) - die Stichprobengrößen beider Gruppen sind in diesem Fall ausreichend, die Ergebnisse können als aussagekräftig gewertet werden.

### 3.8.1.3 Komplikation Glaskörperblutung

Ausdrücklich eine Glaskörperblutung wurde intra- bzw. postoperativ bei 15% der Patienten erwähnt, dementsprechend sind die Größen der Gruppen 0, mit den „Patienten ohne Glaskörperblutung“ und 1, „Patienten mit Glaskörperblutung“, auch hier sehr unterschiedlich.

Abbildung 18 zeigt wieder die Boxplots beider Gruppen jeweils zu den Zeitpunkten 1 und 5.

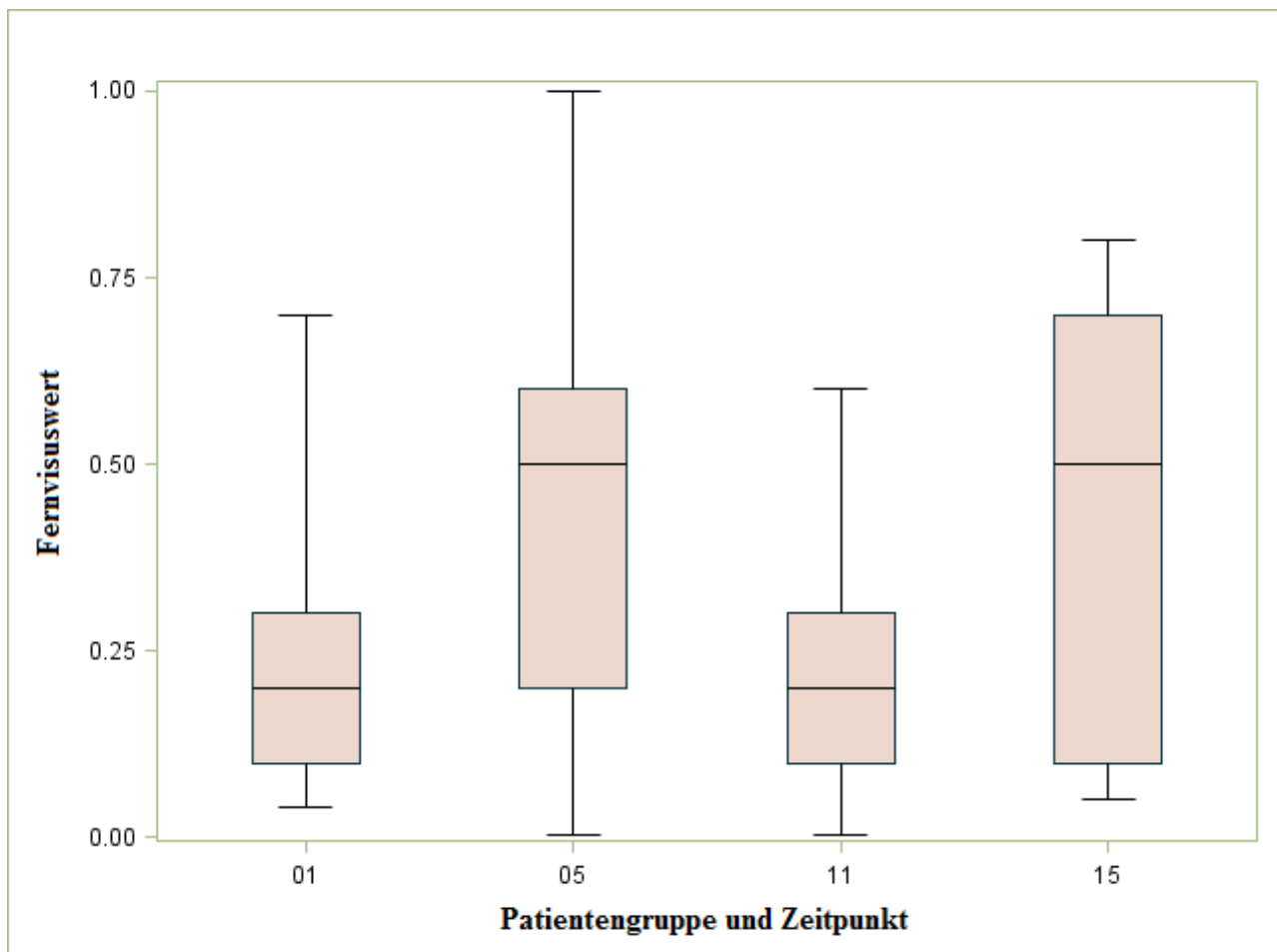


Abbildung 18: Fernvisuswerte aller Patienten getrennt nach Komplikation Glaskörperblutung zu den Untersuchungszeitpunkten 1 (präoperativ) und 5 (1 Jahr postoperativ)

**y-Achse:** Fernvisuswert, **x-Achse:** Patientengruppe und Zeitpunkt:

**01:** Werte der Gruppe 0 (keine Glaskörperblutung) zu Untersuchungszeitpunkt (UZ) 1, **05:** Werte der Gruppe 0 zu UZ 5, **11:** Werte der Gruppe 1 (Komplikation Glaskörperblutung) zu UZ 1, **15:** Werte der Gruppe 1 zu UZ 5

*Tabelle 30: Statistische Maßzahlen Fernvisus aller Patienten getrennt nach Komplikation  
Glaskörperblutung zu den Untersuchungszeitpunkten 1 und 5*

Glaskörper- blutung Gruppe	n Unter- suchungs- zeitpunkt 1	Mittelwert Unter- suchungs- zeitpunkt 1	n Unter- suchungs- zeitpunkt 5	Mittelwert Unter- suchungs- zeitpunkt 5	Maximum Unter- suchungs- zeitpunkt 5	Minimum Unter- suchungs- zeitpunkt 5
0	81	0,199	77	0,311	1	0,003
1	13	0,142	9	0,295	0,8	0,05

*Tabelle 31: Veränderung der Fernvisuswerte aller Patienten getrennt nach Komplikation  
Glaskörperblutung zwischen Untersuchungszeitpunkt 1 und 5*

Glaskörper- blutung Gruppe	Anstieg (absolut/%)	Abfall (absolut/%)	Keine Veränderung (absolut/%)	Durchschnitt- liche Differenz Untersuchungs- zeitpunkt 5-1	n
0	46/67	10/14	13/19	0,203	69
1	5/71	2/29	0/0	0,259	7

Die Boxplots beschreiben schlecht, dass die Gruppe ohne Glaskörperblutung präoperativ einen deutlich besseren Mittelwert hatte. Sie zeigen aber, ebenso wie der Vergleich der Mittelwerte nach einem Jahr und der mittleren Differenzen zu den Ausgangswerten, dass der Sehschärfeanstieg in der Gruppe mit Glaskörperblutung etwas steiler war. In beiden Gruppen sahen ca. 70% der Patienten bei der letzten Nachkontrolle in der Ferne schärfer als bei der ersten Untersuchung.

Die Signifikanztests werden an dieser Stelle mit Vorsicht bewertet. Gruppe 0 hat einen großen Stichprobenumfang und erzielt sowohl im Wilcoxon- als auch im Kruskal-Wallis-Test hochsignifikante Erfolge ( $p < 0,0001$ ). Gruppe 1 liegt beim Kruskal-Wallis-Test ( $p = 0,1144$ ) und beim Wilcoxon-Test hinter Gruppe 0 und außerhalb des Signifikanzbereichs ( $p = 0,1250$ ), was auch der sehr kleinen, für diese Tests nur knapp ausreichenden Fallzahl ( $n = 7$ ) geschuldet sein dürfte. Ein eindeutiger Nachteil für die Patienten, bei denen eine Glaskörperblutung auftrat, ist nicht zu erkennen.



### 3.8.1.4 Komplikation Netzhautablösung

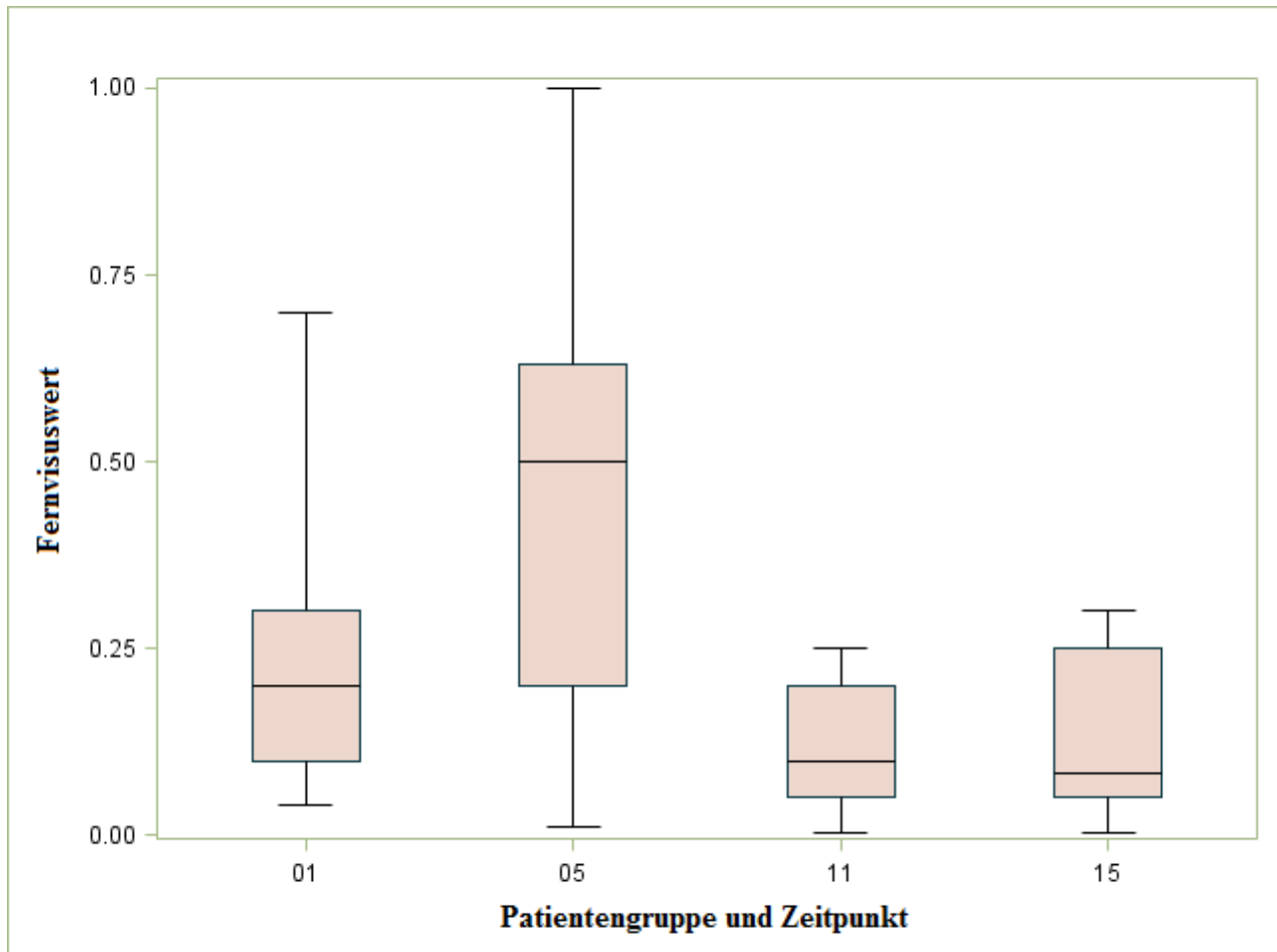


Abbildung 19: Fernvisuswerte aller Patienten getrennt nach Komplikation Netzhautablösung zu den Untersuchungszeitpunkten 1 (präoperativ) und 5 (1 Jahr postoperativ)

**y-Achse:** Fernvisuswert, **x-Achse:** Patientengruppe und Zeitpunkt:

**01:** Werte der Gruppe 0 (keine Netzhautablösung) zu Untersuchungszeitpunkt (UZ) 1, **05:** Werte der Gruppe 0 zu UZ 5, **11:** Werte der Gruppe 1 (Komplikation Netzhautablösung) zu UZ 1, **15:** Werte der Gruppe 1 zu UZ 5

Tabelle 32: Statistische Maßzahlen Fernvisus aller Patienten getrennt nach Komplikation Netzhautablösung zu den Untersuchungszeitpunkten 1 und 5

Netzhaut- ablösung Gruppe	n	Unter- suchungs- zeitpunkt 1	Mittelwert Unter- suchungs- zeitpunkt 1	n	Unter- suchungs- zeitpunkt 5	Mittelwert Unter- suchungs- zeitpunkt 5	Maximum Unter- suchungs- zeitpunkt 5	Minimum Unter- suchungs- zeitpunkt 5
0	86		0,205	77		0,369	1	0,01
1	9		0,067	10		0,078	0,3	0,003

*Tabelle 33: Veränderung der Fernvisuswerte aller Patienten getrennt nach Komplikation  
Netzhautablösung zwischen Untersuchungszeitpunkt 1 und 5*

Netzhaut- ablösung Gruppe	Anstieg (absolut/%)	Abfall (absolut/%)	Keine Veränderung (absolut/%)	Durchschnitt- liche Differenz Untersuchungs- zeitpunkt 5-1	n
0	50/69	10/14	12/17	0,220	72
1	2/40	2/40	1/20	0,044	5

Eine periphere Netzhautablösung wurde intra- oder postoperativ bei 14% der Patienten gesehen. Abbildung 19 und die Tabellen 32 und 33 stellen dar, dass die Sehschärfe in Gruppe 0 (Patienten ohne Netzhautablösung) präoperativ im Mittel deutlich höher war und sich im ersten postoperativen Jahr viel besser entwickelte als in Gruppe 1 (Patienten mit Netzhautablösung). Bei 69% von Gruppe 0 wurde 1 Jahr nach dem Eingriff ein Anstieg der Sehschärfe verzeichnet, in Gruppe 1 bei 2 von 5 Patienten. Der Maximalwert zu Zeitpunkt 5 ist in Gruppe 0 klar höher.

Der Operationserfolg bei Gruppe 0 ist im Kruskal-Wallis- und Wilcoxon-Test hochsignifikant ( $p < 0,0001$ ), bei Gruppe 1 kann nicht von einer signifikanten Verbesserung im Vergleich zu vor der Operation gesprochen werden ( $p = 0,7419 / 0,6250$ ), allerdings ist die Fallzahl dieser Gruppe wieder wenn überhaupt gerade ausreichend für die Proben ( $n = 5 - 10$ ).

### **3.8.1.5 Komplikation Lagerung**

Wie bereits erwähnt, wird den meisten Patienten im Anschluss an die Operation ein dreitägiges Liegen auf dem Bauch mit Blickrichtung nach unten verordnet. Diese Lagerung gewährleistet, dass die intraoperativ intraokular injizierte Gastamponade der Makula anliegt und die perforierte, abgehobene Netzhaut in diesem Bereich in der korrigierten Position hält.

Für die meisten Patienten ist diese Haltung ungewohnt und nach der Operation zusätzlich belastend. Rechtfertigt der Nutzen den hohen Aufwand der Lagerung? Um diese Frage zu beantworten, werden die Patienten, die die Bauchlage eingehalten haben (Gruppe 0), mit den 14 Patienten verglichen, die es, aus unterschiedlichen Gründen, nicht oder nur teilweise taten (Gruppe 1).

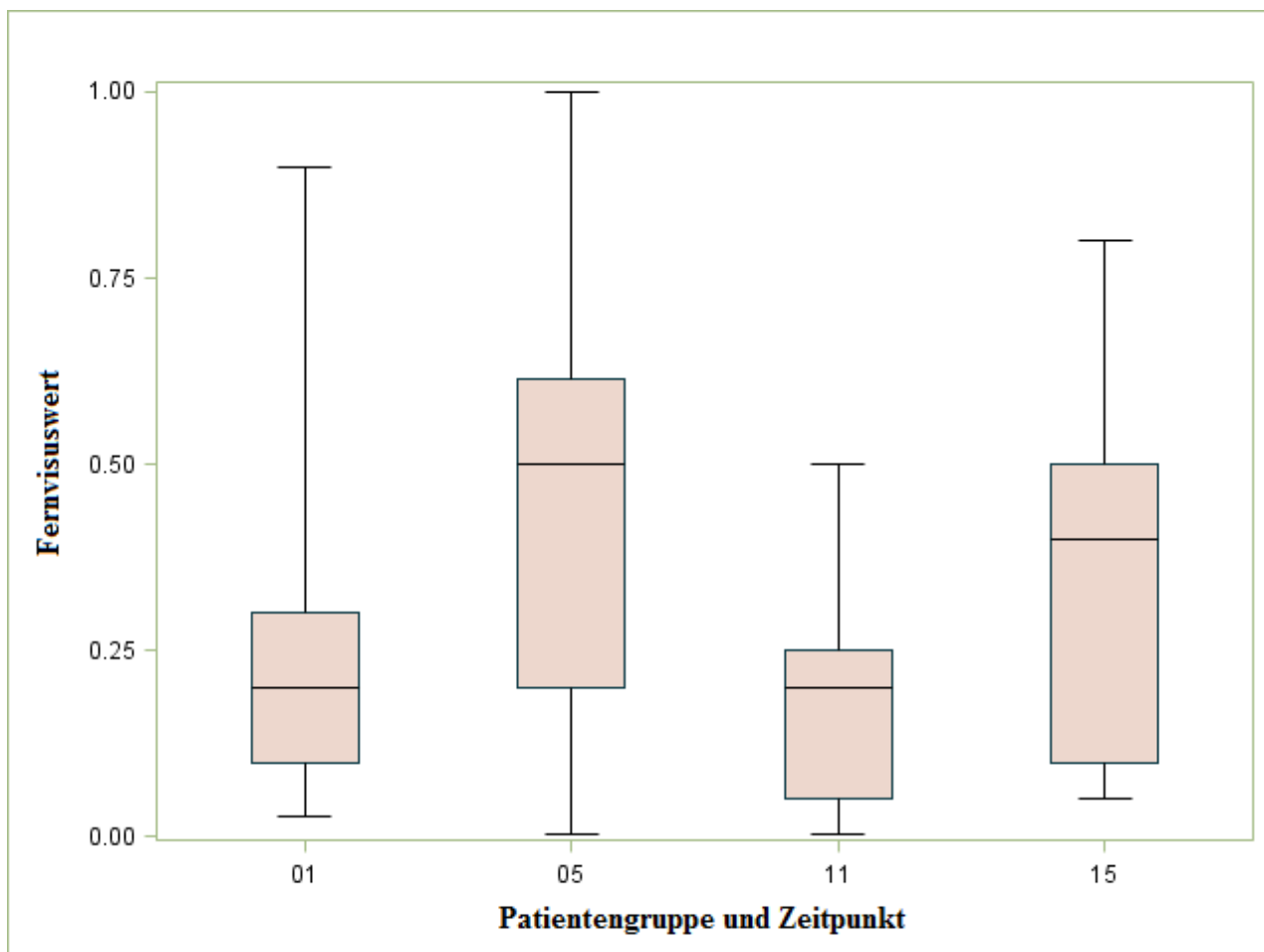


Abbildung 20: Fernvisuswerte aller Patienten getrennt nach Komplikation Lagerung zu den Untersuchungszeitpunkten 1 (präoperativ) und 5 (1 Jahr postoperativ)

**y-Achse:** Fernvisuswert, **x-Achse:** Patientengruppe und Zeitpunkt:

**01:** Werte der Gruppe 0 (Lagerung regelrecht) zu Untersuchungszeitpunkt (UZ) 1, **05:** Werte der Gruppe 0 zu UZ 5, **11:** Werte der Gruppe 1 (Lagerungskomplikation) zu UZ 1, **15:** Werte der Gruppe 1 zu UZ 5

Tabelle 34: Statistische Maßzahlen Fernvisus aller Patienten getrennt nach Komplikation Lagerung zu den Untersuchungszeitpunkten 1 und 5

Lagerungs- problem Gruppe	n	Unter- suchungs- zeitpunkt 1	Mittelwert Unter- suchungs- zeitpunkt 1	n	Unter- suchungs- zeitpunkt 5	Mittelwert Unter- suchungs- zeitpunkt 5	Maximum Unter- suchungs- zeitpunkt 5	Minimum Unter- suchungs- zeitpunkt 5
0	99		0,196	80		0,314	1	0,003
1	14		0,123	11		0,239	0,8	0,05

*Tabelle 35: Veränderung der Fernvisuswerte aller Patienten getrennt nach Komplikation*

*Lagerung zwischen Untersuchungszeitpunkt 1 und 5*

Lagerungs- problem Gruppe	Anstieg (absolut/%)	Abfall (absolut/%)	Keine Veränderung (absolut/%)	Durchschnitt- liche Differenz Untersuchungs- zeitpunkt 5-1	n
0	48/69	13/19	9/13	0,207	70
1	5/45	2/18	4/36	0,113	11

Prä- und postoperative Sehschärfe sind in Gruppe 0 besser als in Gruppe 1, zeigen einerseits die Boxplots der Abbildung 20, andererseits die Mittelwerte der Gruppen zu Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 5. Die mittlere Differenz zu den Ausgangswerten ist in Gruppe 0 ungefähr doppelt so hoch wie in Gruppe 1. 69% aus Gruppe 0 und 45% aus Gruppe 1 hatten nach einem Jahr einen Visusanstieg.

Bei den Patienten, die wie angeordnet auf dem Bauch lagen, ist der Erfolg der Operation Kruskal-Wallis- und Wilcoxon-Test zufolge hochsignifikant ( $p < 0,0001$ ). Bei den Patienten, die nicht oder nur einen Teil der Zeit wie gewünscht gelagert waren, sind die Ergebnisse nicht signifikant ( $p = 0,1940$ /  $p = 0,2500$ ).

### **3.8.2 Weitere Operationen**

14 Patienten unterzogen sich nicht zum ersten Mal der Chirurgie bei Makulaforamen. Bei 9 Patienten wurden vorher insgesamt 12 Operationen auf dem anderen Auge und bei 5 Patienten 5 Operationen auf dem gleichen Auge ebenfalls auf Grund eines Makulaforamens durchgeführt. Im ersten Jahr nach dem Eingriff wurde die Operation am Makulaforamen bei 10 Patienten (8%) wegen unbefriedigender Ergebnisse am gleichen Auge und bei 3 Patienten am Nachbarauge wiederholt.

Bei 26 Patienten (19%) wurden Nachoperationen (insgesamt 40) durchgeführt, die sich aus der Behandlung des Makulaforamens ergaben oder auf Grund von Komplikationen notwendig wurden. Die häufigsten Maßnahmen waren Silikonölinstillation oder -entfernung (15x), erneute Vitrektomie (13x) mit oder ohne Peeling, Linsenreposition/ Nachstarentfernung (7x), Spülung der Vorderkammer (8x) und NH-Laserbehandlung (7x). Die Angaben beruhen auf der Beschreibung der operativen Maßnahmen in den Entlassungsbriefen.

### 3.8.3 Andere Merkmale

Im Hinblick auf das durchschnittliche Alter der operierten Patienten ist es nicht verwunderlich, dass sie meistens auch von Krankheiten außerhalb des Auges betroffen waren, die Tabelle 36 nach Kompartiment bzw. Organ und Häufigkeit geordnet darstellt:

*Tabelle 36: Erkrankungen anderer Organe bei Makulaforamen-Patienten*

Organ/ Kompartiment	Häufigkeit (absolut)	Häufigkeit (%)
Herz-Kreislauf-System	93	69
Zucker-/ Fett-Stoffwechsel	44	33
Skelettsystem	32	24
Verdauungstrakt	32	24
Geschlechtsorgane	24	18
Schilddrüse	19	14
Nervensystem	16	12
Lunge	12	9
Niere	8	6
Gefäßsystem	7	5
Leber	6	4

Die Zusammenfassung, da nachträglich, beruht auf und ist abhängig von der Dokumentation der Krankheiten in Anamnesebogen und/ oder Entlassungsbrief und kann nicht den Anspruch auf Vollständigkeit erheben, sondern vielmehr als Übersicht dienen. Die Medikamente der Patienten blieben in diesem Fall unbeachtet, da der Grund der Verordnung eines Arzneimittels nachträglich nicht immer nachvollziehbar ist.

Auffallend ist der hohe Anteil, mehr als 2/3, der Patienten mit Störungen innerhalb des Herz-Kreislauf-Systems. Jeder dritte Patient leidet an einem Stoffwechselfehler, in den meisten Fällen Diabetes mellitus (75%), jeder vierte hat Probleme mit dem Skelettsystem. Nur bei 16 der 134 Patienten (12%) wurden keine weiteren Erkrankungen angegeben.

Die folgenden Kapitel spüren der Frage nach, ob Krankheit oder damit assoziierte Medikamente einen Einfluss auf das Operationsergebnis haben.

### **3.8.3.1 Merkmal Hypertonie**

Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei Menschen über 65 Jahre beträgt mehr als 50% (Böcker 2012), der Anteil der hier betrachteten Patienten mit Bluthochdruck (~70%) ist demnach wenig bis nicht überdurchschnittlich hoch.

Bluthochdruck steht im Verdacht, die proliferative Reaktion zwischen Glaskörper und Retina zu verstärken und Glaskörperblutungen zu provozieren, neben den bekannten Begleiterscheinungen dieser Erkrankung, z.B. Gefäßwandveränderungen, und der Hypertensiven Retinopathie (Fundus hypertonicus) (Böcker 2012; Herold 2014).

Dies würde einer positiven Entwicklung im Anschluss an die Operation im Wege stehen und daher einen Effekt auf die Verbesserung der Sehschärfe bei den betroffenen Patienten haben, der sich im Vergleich mit den nicht betroffenen Patienten äußern müsste.

Der großen Gruppe „Patienten mit Hypertonie“ (Gruppe 1) wurden alle Patienten zugeordnet, bei denen anamnestisch die Diagnose Hypertonie (93x) gestellt und/ oder die Einnahme blutdrucksenkender Medikamente festgestellt wurde (11x). Die Vergleichsgruppe 0 beinhaltet alle „Patienten ohne Hypertonie“. Dadurch ergibt sich zum ersten Mal die Situation, dass die Patienten mit „Komplikation“ in der Mehrzahl gegenüber den „gesunden“ Patienten sind.



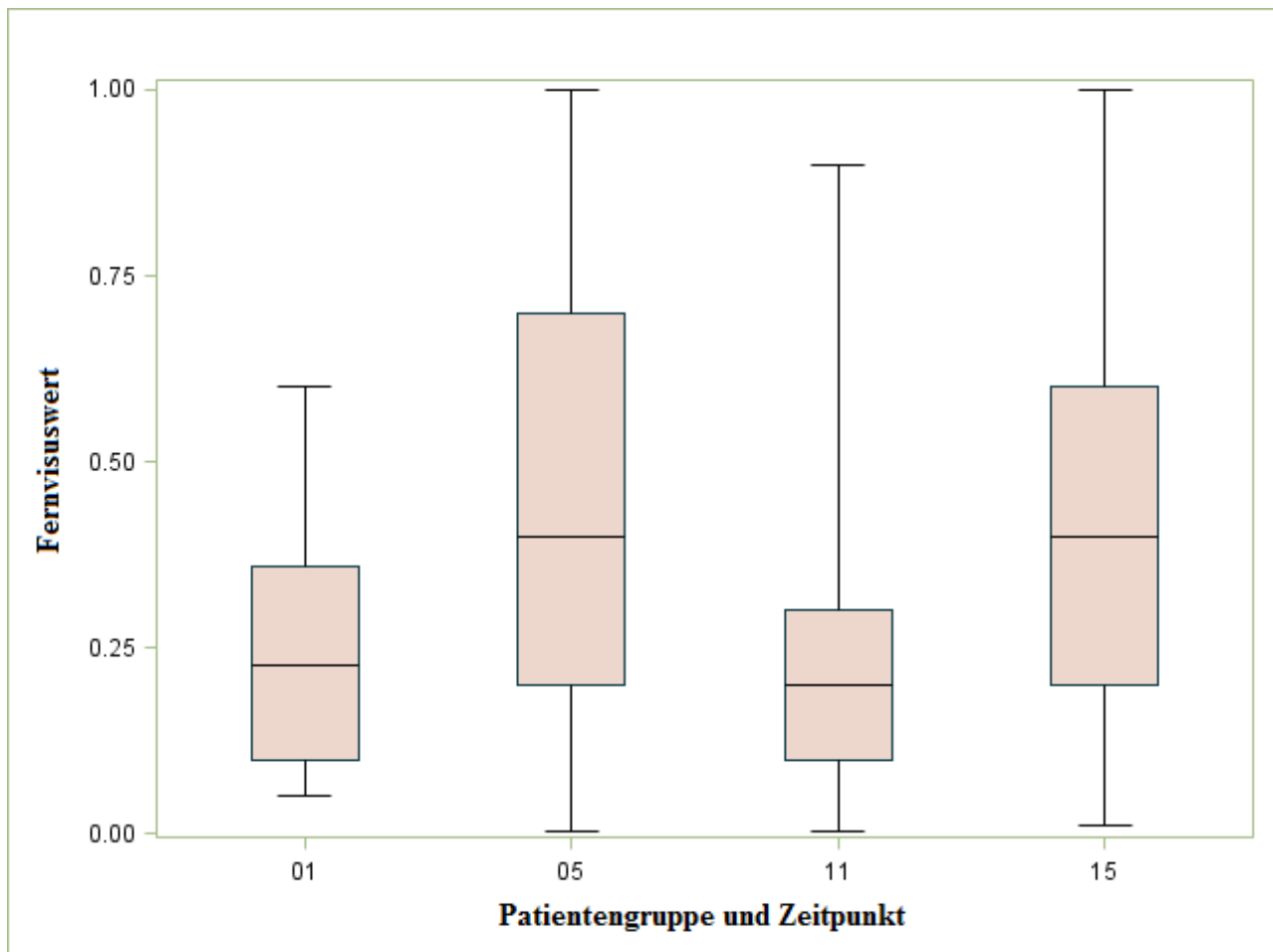


Abbildung 21: Fernvisuswerte aller Patienten getrennt nach Merkmal Hypertonie zu den Untersuchungszeitpunkten 1 (präoperativ) und 5 (1 Jahr postoperativ)

**y-Achse:** Fernvisuswert, **x-Achse:** Patientengruppe und Zeitpunkt:

**01:** Werte der Gruppe 0 (keine Hypertonie) zu Untersuchungszeitpunkt (UZ) 1, **05:** Werte der Gruppe 0 zu UZ 5, **11:** Werte der Gruppe 1 (Hypertonie) zu UZ 1, **15:** Werte der Gruppe 1 zu UZ 5

Tabelle 37: Statistische Maßzahlen Fernvisus aller Patienten getrennt nach Merkmal Hypertonie zu den Untersuchungszeitpunkten 1 und 5

Hypertonie Gruppe	n	Unter-suchungs-zeitpunkt 1	Mittelwert Unter-suchungs-zeitpunkt 1	n	Unter-suchungs-zeitpunkt 5	Mittelwert Unter-suchungs-zeitpunkt 5	Maximum Unter-suchungs-zeitpunkt 5	Minimum Unter-suchungs-zeitpunkt 5
0	28		0,200	20		0,291	1,0	0,003
1	85		0,180	71		0,308	1,0	0,01

*Tabelle 38: Veränderung der Fernvisuswerte aller Patienten getrennt nach Merkmal  
Hypertonie zwischen Untersuchungszeitpunkt 1 und 5*

Hypertonie Gruppe	Anstieg (absolut/%)	Abfall (absolut/%)	Keine Veränderung (absolut/%)	Durchschnittliche Differenz Untersuchungszeitpunkt 5-1	n
0	11/58	4/21	4/21	0,185	19
1	42/68	11/18	9/15	0,197	62

Die Boxplots der beiden Gruppen in Abbildung 21 unterscheiden sich nicht wesentlich. Der Mittelwert von Gruppe 0 ist präoperativ wenig besser, postoperativ wenig schlechter als der von Gruppe 1, die mittleren Verbesserungen 1 Jahr postoperativ gegenüber präoperativ sind bei beiden Gruppen ähnlich. In Gruppe 0 ist der Visus bei 58%, in Gruppe 1 bei 68% der Patienten zu Zeitpunkt 5 höher als zu Zeitpunkt 1.

Beide Gruppen erreichen in beiden Tests klar das Signifikanzniveau, Gruppe 0 ( $p = 0,0361$ /  $p = 0,0106$ ) allerdings nicht so klar wie Gruppe 1 ( $p < 0,0001$ ). Hier sei wieder auf die Fallzahlen verwiesen, Gruppe 0 ist viel kleiner als Gruppe 1, die Signifikanz des Erfolgs bei diesen Patienten könnte dadurch kleiner werden.

Ein Nachteil der Patienten mit Hypertonie bezüglich der postoperativen Entwicklung wird hier nicht deutlich.

### 3.8.3.2 Merkmal Diabetes

Ähnlich wie ein zu hoher Blutdruck besitzt auch die chronische Erkrankung Diabetes mellitus das Potential, mit Langzeitfolgen wie der diabetischen Retinopathie („Die diabetische Retinopathie ist eine der häufigsten Erblindungsursachen in den Industrieländern.“, Böcker 2012, S. 284) sowie allgemein mit Gefäßschädigungen, Nervenleiden oder Wundheilungsstörungen den optimalen Operationsgewinn zu beeinträchtigen. Bei den über 70-jährigen Menschen sind ca. 20% von Diabetes mellitus betroffen (Herold 2014), was sich gut mit der Häufigkeit dieser Erkrankung in unserer Studienpopulation deckt.

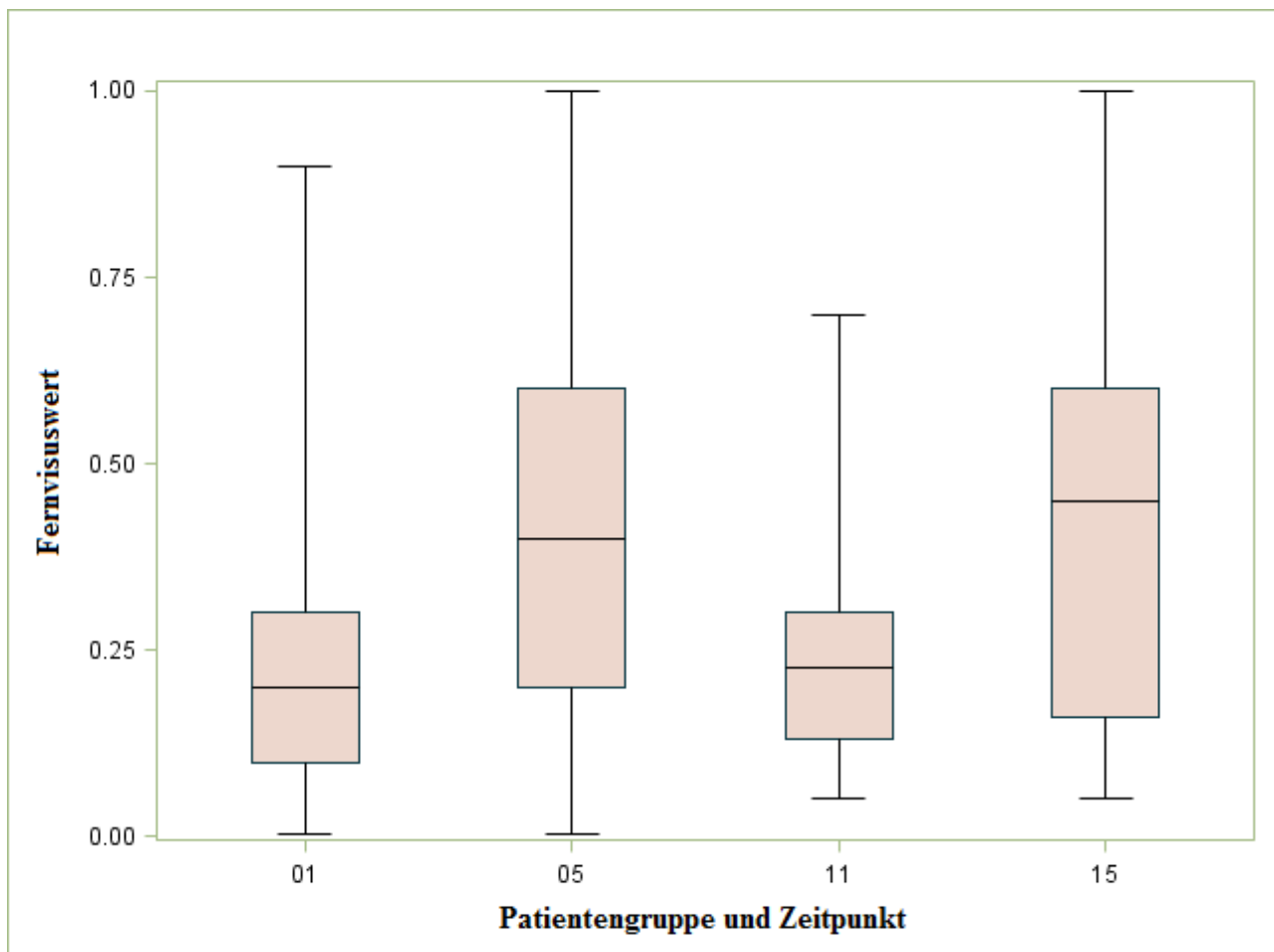


Abbildung 22: Fernvisuswerte aller Patienten getrennt nach Merkmal Diabetes zu den Untersuchungszeitpunkten 1 (präoperativ) und 5 (1 Jahr postoperativ)

**y-Achse:** Fernvisuswert, **x-Achse:** Patientengruppe und Zeitpunkt:

**01:** Werte der Gruppe 0 (kein Diabetes) zu Untersuchungszeitpunkt (UZ) 1, **05:** Werte der Gruppe 0 zu UZ 5, **11:** Werte der Gruppe 1 (Diabetes) zu UZ 1, **15:** Werte der Gruppe 1 zu UZ 5

*Tabelle 39: Statistische Maßzahlen Fernvisus aller Patienten getrennt nach Merkmal Diabetes zu den Untersuchungszeitpunkten 1 und 5*

Diabetes Gruppe	n Untersuchungszeitpunkt 1	Mittelwert Untersuchungszeitpunkt 1	n Untersuchungszeitpunkt 5	Mittelwert Untersuchungszeitpunkt 5	Maximum Untersuchungszeitpunkt 5	Minimum Untersuchungszeitpunkt 5
0	85	0,177	65	0,301	1,0	0,003
1	28	0,211	26	0,311	1,0	0,05

*Tabelle 40: Veränderung der Fernvisuswerte aller Patienten getrennt nach Merkmal Diabetes zwischen Untersuchungszeitpunkt 1 und 5*

Diabetes Gruppe	Anstieg (absolut/%)	Abfall (absolut/%)	Keine Veränderung (absolut/%)	Durchschnittliche Differenz Untersuchungszeitpunkt 5-1	n
0	39/67	11/19	8/14	0,199	58
1	14/61	4/17	5/22	0,184	23

Anhand der Boxplots in Abbildung 22 lassen sich keine gravierenden Unterschiede zwischen Gruppe 0, „Patienten ohne Diabetes“ und Gruppe 1, „Patienten mit Diabetes“ (oder Diabetes-assoziierten Medikamenten in der Anamnese), ausmachen. Sowohl zu Zeitpunkt 1, als auch zu Zeitpunkt 5 ist die mittlere Sehschärfe in Gruppe 1 etwas besser als in Gruppe 0, allerdings ist die durchschnittliche Differenz zu den Werten von Zeitpunkt 1 bei den Patienten ohne Diabetes etwas größer. Bei 67% der Nicht-Diabetiker ist der Visus höher als zu Beginn und bei 61% der Diabetiker.

Der Kruskal-Wallis-Vergleich bescheinigt nur Gruppe 0 ( $p < 0,001$ ), der Wilcoxon-Test beiden Gruppen einen signifikanten Erfolg, Gruppe 0 ( $p < 0,0001$ ) deutlicher als Gruppe 1 ( $p = 0,0063$ ).

Die Ergebnisse suggerieren, dass die Prognose für ein Makulaforamen bei Diabetikern etwas ungünstiger ist als bei Nicht-Diabetikern - man bedenke aber erneut die unterschiedlichen Gruppengrößen.

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die präoperativen bestkorrigierten Fernvisuswerte von 134 Patienten mit dem durchschnittlichen Alter 68,75 Jahre, soweit ermittelbar, wurden mit den bestkorrigierten Fernvisuswerten 3, 6 und 12 Monate postoperativ verglichen. Der Nahvisus wurde sowohl in der Universitätsmedizin als auch von den niedergelassenen Augenärzten nur lückenhaft gemessen und war deswegen nicht Gegenstand der Betrachtung.

Die durchschnittlichen Visuswerte entwickelten sich von der ersten Untersuchung kurze Zeit nach der Operation, über die zweite und dritte Nachuntersuchung, bis zur vierten Nachuntersuchung ein Jahr postoperativ kontinuierlich positiv. Der Vergleich der Fernvisuswerte prä- und 1 Jahr postoperativ ergab eine hochsignifikante Verbesserung gegenüber dem Ausgangszustand durch den operativen Eingriff ( $p < 0,0001$ ).

Die männlichen Patienten, signifikant in der Unterzahl gegenüber den weiblichen Patientinnen, sahen präoperativ gemittelt in der Ferne deutlich besser, bei der letzten Nachuntersuchung war dieser Unterschied nicht mehr so eindeutig, die Signifikanz des Visusunterschieds zwischen beiden Gruppen korrelierte (1. Messung:  $p = 0,0150$ , letzte Messung:  $p = 0,8460$ ).

Innerhalb der betrachteten Zeitperiode wechselte der Operateur den zum Anfärben der Membrana limitans interna verwendeten Farbstoff Indocyaningrün gegen Brilliant Blue G und berücksichtigte damit die neuen Erkenntnisse über eine mögliche Schädlichkeit von Indocyaningrün.

Die Gesamtpopulation aus 134 Patienten wurde dementsprechend in zwei Gruppen unterteilt, 54 Patienten, bei denen ICG, und 80 Patienten bei denen BBG verwendet wurde. Hinsichtlich der signifikant unterschiedlichen Ausgangsbedingungen zwischen Frauen und Männern wurden die beiden Gruppen nochmal nach dem Geschlecht unterteilt. Bei ausnahmslos allen Patienten wurde die Membrana limitans interna gepeelt.

Bei der größeren Gruppe der Frauen wurde ein Unterschied zwischen den Werten der Blau- und der Grün-Gruppe gefunden - mit einem signifikanten Vorteil zugunsten des blauen Farbstoffs (bis  $p = 0,0048$ ), der im Verlauf bis 1 Jahr postoperativ kleiner wurde. Bei den Männern gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (kleinstes  $p = 0,1248$ ). Ungeachtet des Geschlechts bestand zu allen Untersuchungszeitpunkten nach der Chirurgie ein (mit fortschreitender Zeit abnehmend) signifikanter Unterschied zwischen Blau- und Grün-Gruppe.

Die Komplikationen der Operation wurden retrospektiv mittels Studium der Untersuchungsdokumentation in der stationären/ ambulanten Universitätsklinik und beim niedergelassenen Augenarzt erfasst. Die häufigste beobachtete Komplikation war ein erhöhter Augeninnendruck ( $> 30$  mmHg), danach in abnehmender Häufigkeit die Komplikationen Netzhautforamen (fast alle intraoperativ festgestellt), Glaskörperblutung (fast alle postoperativ) und Netzhautablösung (50% intra-/ post-OP). Patienten mit punktuell mittel- bis hochgradig ( $\sim 50$  mmHg) erhöhtem Augeninnendruck zeigten keine wesentlichen Einschränkungen bezüglich des postoperativen Sehschärfegewinns, ebenso die Patienten mit Glaskörperblutung. Die Patienten, bei denen ein Netzhautforamen oder eine Netzhautablösung diagnostiziert wurde, profitierten weniger von der Operation als diejenigen ohne diese Komplikationen. Die Unterschiede 1 Jahr postoperativ zu den Visus präoperativ in diesen Gruppen waren jeweils nicht signifikant (NF:  $p = 0,3974$ / NA:  $p = 0,7419$ ) – allerdings waren die aufgeteilten Fallzahlen teilweise an der Grenze der statistischen Belastbarkeit.

Eine wesentliche Komponente der postoperativen stationären Prozedur und zusätzliche physische und psychische Belastung für die Patienten ist die Kopf-tief-Lagerung durch Bauch- oder Seitenlagerung auf Spezialkissen zur optimalen Positionierung der intraokularen Gastamponade. Patienten, bei denen Probleme unterschiedlicher Art bei dieser Lagerung dokumentiert wurden, zeigten schlechtere funktionelle Ergebnisse im Verlauf, der Gewinn gegenüber den Ausgangswerten war nicht signifikant ( $p = 0,1940$ ).

Die Prävalenz der häufigsten Begleiterkrankungen der operierten Patienten in dieser Studie lag wenig bis nicht über dem Durchschnitt der Allgemeinbevölkerung in dieser Altersgruppe. Weder Hypertoniker noch Diabetiker hatten einen gravierenden Nachteil hinsichtlich der Prognose des Fernvisus.

## **4.2 Bewertung der Ergebnisse**

Eine international in zahlreichen Studien gebräuchliche Ausdrucksweise des funktionellen Gewinns der Netzhautchirurgie ist der prozentuale Anteil der Augen mit einer Verbesserung der Sehschärfe im bewerteten Zeitraum um 0.3 oder mehr logMAR (Logarithmus des „Minimum Angle of Resolution“, Auflösungsvermögen in Winkelminuten) -Einheiten oder, gleichwertig, 2 Stufen auf der Snellen-Tafel. Da alle Visuswerte in dieser Studie zur Mittelung in den dekadischen Logarithmus umgerechnet wurden, lässt sich diese Methode auch hier gut anwenden.

Der Anteil aller 134 Patienten, die im Zeitraum 2006 bis 2013 in Greifswald an einem Makulaforamen operiert wurden und im ersten Jahr nach der OP 0,3 oder mehr logMAR – Einheiten Fernvisus gewonnen haben beträgt 51,2 %; getrennt nach Farbstoffen: bei den Patienten mit ICG-Einsatz 41,1%, bei den Patienten mit BBG-Verwendung 58,3%.

In einer ähnlichen Studie von Williamson und Lee (2014), ebenfalls mit Anwendung von ICG oder BBG, allerdings mit durchschnittlich weniger Follow-Up-Zeit (0.55 Jahre), erreichen 52.3 % der 351 Patienten eine Visusverbesserung um 0.3 oder mehr logMAR-Einheiten, bei Jackson et al. (2013a) (1078 Augen, 94,1 % mit ILM-Peeling, Follow-Up-Zeit: 0,6 Jahre) 57.8 % der primär Pars plana-Vitrektomierten bei Makulaforamen. Andere Untersuchungen, in denen ausschließlich ICG als Farbstoff benutzt wurde, berichten teilweise über ähnliche (Lochhead et al. 2004: 38.2%), größtenteils aber über etwas höhere funktionelle Erfolge (Kwok, A K H et al. 2003: 58.5%, Kwok, Alvin K H et al. 2004: 77.8%, Schaal und Barr 2009: 78%) bei unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeiträumen. Studien, die nur BBG einsetzten, erzielten ebenso durchschnittlich etwas größere Funktionsgewinne, z.B. Enaida et al. (2006b) (85%), Fukuda et al. (2011) (87%) und Shukla et al. (2012) (80%, Durchschnitts-Follow-Up bei allen ca. 6 Monate), jedoch zum Teil mit erheblich niedrigeren Fallzahlen (~ 20 Augen). Die hier erwähnten und andere, ähnliche Studien weisen Gemeinsamkeiten, aber teils auch wesentliche Unterschiede zu unserer Retrospektive auf – der direkte Vergleich ist möglich, jedoch zumindest eingeschränkt.

Die einleitend beschriebene Hypothese, dass Indocyaningrün negative Auswirkungen auf die Regeneration der Netzhaut, das neurosensorische System und auf die Langzeitergebnisse haben kann, wird durch diese Arbeit unterstützt. Zu jedem Nachkontrollzeitpunkt war der Unterschied zwischen den mittleren Fernvisuswerten der ICG- und der BBG-Gruppe trotz vergleichbarer präoperativer Ausgangssehschärfen ( $p = 0,1192$ ) hochsignifikant, am stärksten in der Untersuchung 3 Monate postoperativ, danach schwächer – ein Hinweis, dass ICG-Folgen vor allem die frühe bis mittlere postoperative Heilungsphase behindern. Diese Beobachtung kongruiert mit der Schlussfolgerung die Wu et al. (2012) aus ihrer Metaanalyse von 22 ICG-Vergleichsstudien zogen: weniger Sehschärfegewinn der ICG-Gruppe als die Vergleichsgruppe im ersten, aber nicht mehr im zweiten oder dritten Jahr nach der Operation.

Banker et al. (1997) diagnostizierten innerhalb des ersten postoperativen Jahres bei 41% der Makulaforamen-Vitrektomierten Komplikationen des hinteren Augenabschnitts.

Die Häufigkeiten der Komplikationen variieren mit unterschiedlichem Aufbau der Studien in der Literatur erheblich.

Druckerhöhungen über 30 mmHg wurden von Thompson et al. (1996) 2 Wochen nach dem Eingriff in 39,3 % der operierten Augen (zusätzlich TGF-Beta-Applikation) beobachtet. Toyokawa et al. (2015) (4,2 %, Werte ab 2 Monate postoperativ und mindestens zweimalig mehr als 4 mmHg über „baseline“) und Ki-I et al. (2013) (2,4 % über 21 mmHg nach 6 Monaten, nach 3 Monaten Durchschnitts-IOP signifikant geringer als präoperativ) beschreiben wesentlich andere Erfahrungen.

Die berichtete Inzidenz von Netzhautrissen oder -foramina schwankt ebenso deutlich: zwischen 1,98 % (Tarantola et al. 2013) (Sklerotomie verursacht), 11,6 % (Moore et al. 2007), 15,2 % (Ramkissoon et al. 2010) (iatrogen verursacht), 15,7 % (3,2% Sklerotomie verursacht) (Ehrlich et al. 2012), 27 % (Lois et al. 2011) und 76 % (Rizzo et al. 2010) (nicht Sklerotomie verursacht). Das Risiko korrelierte mit der Größe des Sklerotomie-Systems (Ehrlich et al. 2012, Krishnan et al. 2013; Scartozzi et al. 2007).

Auch postoperative Netzhautablösungen waren sehr unterschiedlich frequent: 0,2% (Parolini et al. 2010) (bis 3 Monate postoperativ), 2,1 % (Moore et al. 2007) (später als 3 Monate postoperativ), 6% (Lois et al. 2011) (6 Monate) sowie 1,1% (Rasouli et al. 2012) und 11% (Banker et al. 1997) (beide 1 Jahr Nachbeobachtung). Ramkissoon et al. (2010) erkannten, dass eine iatrogene Induktion der hinteren Glaskörperablösung das Risiko einer Netzhautablösung signifikant (~ 3fach) steigerte.

Parolini et al. (2010) sahen Glaskörperblutungen in 4,8% der Augen, Rasouli et al. (2012) in 0,7%.

Die Komplikationsstatistik dieser Arbeit enthält etwas höhere Werte als der Durchschnitt in der Literatur. Das kann zum Teil auf das methodische Vorgehen bei der Auswertung zurückgeführt werden. Erstens: Der Begriff „Komplikation“ wurde in dieser Arbeit großzügig interpretiert. Jedes punktuelle Ereignis (z.B. einmalige/ kurzzeitige Druckerhöhung, Glaskörperblutung) wurde bei der Berechnung der Komplikationsraten berücksichtigt, rückblickend war eine Wertung als entweder vorübergehendes Phänomen oder doch manifestes Problem nicht immer möglich. Im Zweifelsfall wurde ein Befund als Komplikation gezählt, das führt zu tendenziell etwas höheren Werten. Zweitens: Es gab keine Exklusionskriterien – jeder Patient, unabhängig von seiner ophthalmologischen Gesamtsituation wurde eingeschlossen: Begleiterkrankungen der Patienten (z.B. periphere Netzhautforamina oder – ablösungen) sind keine Komplikationen der Makulaforamenchirurgie, aber störende Faktoren hinsichtlich des postoperativen Heilungsverlaufs - dem zentralen Punkt der Beobachtung - und daher wichtiger Teil der Komplikationsstatistik in dieser Arbeit.



Die Kopf-tief-Lagerung nach der Operation ist nicht unumstritten. Tornambe et al. (1997) zweifelten an der Notwendigkeit dieser Belastung für den Patienten und erreichten in einer Pilotstudie mit 33 vitrektomierten Augen nicht unterdurchschnittliche anatomische und funktionelle Ergebnisse. Zu ähnlichen Ergebnissen fanden Merkur und Tuli (2007), Tranos et al. (2007), Rubinstein et al. (2007) und Nadal et al. (2012). Solebo et al. (2011) ziehen aus drei Randomized-Controlled-Trials den Schluss, dass der Nutzen der Kopf-tief-Lagerung von der Lochgröße abhängig ist: Bei Löchern mit mehr als 400 Mikrometern Durchmesser ist der Effekt gut, bei kleineren Löchern ist die Maßnahme unnötig. In unserer Retrospektive erzielten die Patienten, die konsequent die Lagerung eingehalten haben, signifikant bessere Ergebnisse als die Patienten, bei denen die Lagerung problematisch war – ob die Lagerung die wesentliche Ursache dafür ist, steht ob der vielen anderen Einflüsse zur Debatte.

### **4.3 Methodenkritik**

Die Daten, auf denen diese Untersuchung basiert, wurden retrospektiv aus den Patientenakten des Universitätsklinikums und durch Zusammenarbeit mit den weiterbehandelnden, niedergelassenen Augenärzten der Patienten erfasst.

Das Wesen einer Retrospektive, das Arbeiten mit Werten und Befunden, die teilweise bereits weit zurückliegend und nicht unbedingt mit dem Ziel einer nachträglichen statistischen Auswertung ermittelt wurden, birgt eine gewisse Unsicherheit bzw. mangelnde Genauigkeit.

Die Sehschärfen wurden von verschiedenen Ärzten in verschiedenen Einrichtungen gemessen. Eine bestkorrigierte Messung war Bedingung für die Aufnahme der Werte in die Studie, alle anderen Werte wurden nicht berücksichtigt. Dennoch: Ob die Korrektur bei der Messung der verschiedenen Ärzte wirklich stets die bestmögliche war, bleibt fraglich.

Die sorgfältige Prüfung der Falldokumentation in der ambulanten und stationären Universitätsaugenklinik und der Niedergelassenen setzte eine vollständige, genaue Untersuchung und Dokumentation des jeweiligen Arztes voraus. Die Fragebögen für die niedergelassenen Augenärzte waren übersichtlich und zielführend gestaltet - dennoch: Ein aufmerksames und gründliches Lesen und Beantworten der Unterpunkte war essentiell für die Qualität der Informationen.

Zusammenfassend war die Datensammlung mit den dieser Studie zur Verfügung stehenden Methoden möglich, eine zentrierte, zielorientiert standardisierte, vielleicht auch prospektive Untersuchung der wichtigen Informationen wäre allerdings einfacher und sicherer.

Die gesammelte Datenmenge wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie der Universität Greifswald mit dem Programm SAS statistisch ausgewertet. Neben der grafischen und tabellarischen Darstellung der interessanten Parameter wurden alle Vergleiche mit zwei verschiedenen Signifikanztests geprüft – bezüglich der teilweise recht kleinen Untergruppengrößen eine sinnvolle Kontrollmaßnahme.

Diese Arbeit steht in der Reihe der Studien, die die (Langzeit-)Wirkungen von Indocyaningrün und Brilliant Blue G untersucht haben und kommt zu einem ähnlichen Ergebnis: Die Anwendung von Brilliant Blue G beim Peeling der ILM ist funktionell prognostisch besser als die Anwendung von Indocyaningrün. Die Betrachtung der weiteren Einflussfaktoren ist eine Ergänzung dazu und alleine ein Thema, das fokussiert und feiner differenzierend in weiteren Arbeiten behandelt werden kann.

## 5 Zusammenfassung

Das Makulaforamen ist ein vertikaler Defekt der Retina im Bereich der Macula lutea, meist als Folge vitreoretinaler Interaktion im Rahmen altersabhängiger Veränderungen der Glaskörperstruktur. Therapiestandard ist die chirurgische Versorgung durch eine Pars plana-Vitrektomie mit Entfernung epiretinalen Gewebes, Anfärbung sowie Peeling der Membrana limitans interna (ILM) und anschließender intraokularer Gas- oder Öltamponade. Farbstoffe, wie Indocyaningrün (ICG) und Brilliant Blue G (BBG) erleichtern das Erkennen und Entfernen der ILM, zahlreiche Studien verweisen aber auch auf toxische Effekte, insbesondere von Indocyaningrün.

In der Universitätsaugenklinik Greifswald wurden im Zeitraum 1. Januar 2006 bis 31. Dezember 2013 134 Patienten an einem Makulaforamen operiert. Die vorliegende Arbeit untersucht retrospektiv die Langzeitergebnisse der Eingriffe durch Vergleich der präoperativen bestkorrigierten Fernvisuswerte mit den bestkorrigierten Fernvisuswerten 3, 6 und 12 Monate postoperativ - und beobachtet den Einfluss der beiden verschiedenen Peeling-Farbstoffe (ICG und BBG) über die Zeit und anderer Faktoren, Begleiterkrankungen oder Komplikationen.

Das auswertungsrelevante Datenmaterial wurde der Dokumentation der stationären und ambulanten Krankenhausbehandlung und der weiterbetreuenden, niedergelassenen Augenärzte entnommen.

Die Fernvisuswerte entwickelten sich nach der Operation kontinuierlich positiv und waren ein Jahr postoperativ hochsignifikant ( $p < 0,0001$ ) besser als vor der Operation. 51,2 % der Patienten gewannen 0,3 oder mehr logMAR Einheiten Sehschärfe in der Ferne. Auffallend war der stets signifikante Unterschied zwischen der ICG- und der BBG-Gruppe zu den Nachkontrollzeitpunkten 3, 6 und 12 Monate postoperativ zu Gunsten der Patienten, bei denen Brilliant Blue G als Farbstoff verwendet wurde. Erhöhter Augeninnendruck, Netzhautforamen (fast immer intraoperativ diagnostiziert), Glaskörperblutung und Netzhautablösung waren die häufigsten beobachteten Komplikationen im Heilungsprozess – benachteiligt hinsichtlich des funktionellen Erfolgs waren nur die Patienten mit Netzhautforamen und/ oder – ablösung. Patienten, bei denen Probleme bei der postoperativen Kopf-tief-Lagerung dokumentiert wurden, profitierten weniger von der Operation. Die beiden häufigsten Begleiterkrankungen, arterieller Hypertonus und Diabetes mellitus, hatten keine nachweisbare Auswirkung auf das Operationsergebnis.

Diese Studie unterstützt die vielfach geäußerte Aussage über einen funktionell

prognostischen Vorteil der Anwendung von Brilliant Blue G gegenüber Indocyaningrün. Eine feiner differenzierende Betrachtung weiterer Einflussfaktoren sollte folgen.

## Literaturverzeichnis

- Risk factors for idiopathic macular holes. The Eye Disease Case-Control Study Group (1994).  
In: *American journal of ophthalmology* 118 (6), S. 754–761.
- Alexandridis, Evangelos; Straub, Wolfgang (1995): *Augenärztliche Untersuchungsmethoden*.  
73 Tabellen. 2., völlig neu bearb. Aufl. Stuttgart: Enke.
- Baba, Takayuki; Hagiwara, Akira; Sato, Eiju; Arai, Miyuki; Oshitari, Toshiyuki; Yamamoto, Shuichi (2012): Comparison of vitrectomy with brilliant blue G or indocyanine green on retinal microstructure and function of eyes with macular hole. In: *Ophthalmology* 119 (12), S. 2609–2615. DOI: 10.1016/j.ophttha.2012.06.048. (Abstract)
- Banker, A. S.; Freeman, W. R.; Kim, J. W.; Munguia, D.; Azen, S. P. (1997): Vision-threatening complications of surgery for full-thickness macular holes. Vitrectomy for Macular Hole Study Group. In: *Ophthalmology* 104 (9), S. 1442-52; discussion 1452-3. (Abstract)
- Barak, Yoreh; Ihnen, Mark A.; Schaal, Shlomit (2012): Spectral domain optical coherence tomography in the diagnosis and management of vitreoretinal interface pathologies. In: *Journal of ophthalmology* 2012, S. 876472. DOI: 10.1155/2012/876472.
- Böcker, Werner (Hg.) (2012): *Pathologie*. Mit Zugang zum Elsevier-Portal. 5. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier.
- Brooks, H. L. (2000): Macular hole surgery with and without internal limiting membrane peeling. In: *Ophthalmology* 107 (10), S. 1939-48; discussion 1948-9. (Abstract)
- Burk, S. E.; Da Mata, A P; Snyder, M. E.; Rosa, R. H.; Foster, R. E. (2000): Indocyanine green-assisted peeling of the retinal internal limiting membrane. In: *Ophthalmology* 107 (11), S. 2010–2014. (Abstract)
- Casuso, L. A.; Scott, I. U.; Flynn, H. W.; Gass, J. D.; Smiddy, W. E.; Lewis, M. L.; Schiffman, J. (2001): Long-term follow-up of unoperated macular holes. In: *Ophthalmology* 108 (6), S. 1150–1155.
- Chew, E. Y.; Sperduto, R. D.; Hiller, R.; Nowroozi, L.; Seigel, D.; Yanuzzi, L. A. et al. (1999): Clinical course of macular holes: the Eye Disease Case-Control Study. In: *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 117 (2), S. 242–246.
- Clark, Augustino; Balducci, Nicole; Pichi, Francesco; Veronese, Chiara; Morara, Mariachiara; Torrazza, Carlo; Ciardella, Antonio P. (2012): Swelling of the arcuate nerve fiber layer after internal limiting membrane peeling. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 32 (8), S. 1608–1613. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3182437e86.

- Coppé, Andrea Maria; Ripandelli, Guido; Parisi, Vincenzo; Varano, Monica; Stirpe, Mario (2005): Prevalence of asymptomatic macular holes in highly myopic eyes. In: *Ophthalmology* 112 (12), S. 2103–2109. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.06.028. (Abstract)
- Da Mata, A P; Burk, S. E.; Riemann, C. D.; Rosa, R. H.; Snyder, M. E.; Petersen, M. R.; Foster, R. E. (2001): Indocyanine green-assisted peeling of the retinal internal limiting membrane during vitrectomy surgery for macular hole repair. In: *Ophthalmology* 108 (7), S. 1187–1192.
- Do, Diana V.; Cho, Minhee; Nguyen, Quan Dong; Shah, Syed Mahmood; Handa, James T.; Campochiaro, Peter A. et al. (2006): The impact of optical coherence tomography on surgical decision making in epiretinal membrane and vitreomacular traction. In: *Transactions of the American Ophthalmological Society* 104, S. 161–166.
- Duker, Jay S.; Kaiser, Peter K.; Binder, Susanne; de Smet, Marc D; Gaudric, Alain; Reichel, Elias et al. (2013): The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. In: *Ophthalmology* 120 (12), S. 2611–2619. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.07.042.
- Eckardt, C.; Eckardt, U.; Groos, S.; Luciano, L.; Reale, E. (1997): Entfernung der Membrana limitans interna bei Makulalöchern. Klinische und morphologische Befunde. In: *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 94 (8), S. 545–551.
- Ehrlich, Rita; Goh, Yi Wei; Ahmad, Nadeem; Polkinghorne, Philip (2012): Retinal breaks in small-gauge pars plana vitrectomy. In: *American journal of ophthalmology* 153 (5), S. 868–872. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.10.015.
- Ejstrup, Rasmus; La Cour, M.; Heegaard, S.; Kiilgaard, J. F. (2012): Toxicity profiles of subretinal indocyanine green, Brilliant Blue G, and triamcinolone acetonide: a comparative study. In: *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* 250 (5), S. 669–677. DOI: 10.1007/s00417-011-1886-3.
- Emerson, Geoffrey G.; Spencer, Gregory R.; Klein, Michael L. (2007): Macular microholes. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 27 (5), S. 595–600. DOI: 10.1097/01.iae.0000243068.68099.b4.
- Enaida, Hiroshi; Hisatomi, Toshio; Goto, Yoshinobu; Hata, Yasuaki; Ueno, Akifumi; Miura, Muneki et al. (2006a): Preclinical investigation of internal limiting membrane staining and peeling using intravitreal brilliant blue G. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 26 (6), S.

- 623–630. DOI: 10.1097/01.iae.0000236470.71443.7c.
- Enaida, Hiroshi; Hisatomi, Toshio; Hata, Yasuaki; Ueno, Akifumi; Goto, Yoshinobu; Yamada, Tomomi et al. (2006b): Brilliant blue G selectively stains the internal limiting membrane/brilliant blue G-assisted membrane peeling. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 26 (6), S. 631–636. DOI: 10.1097/01.iae.0000236469.71443.aa.
- Engelbrecht, Nicholas E.; Freeman, Jiong; Sternberg, Paul; Aaberg, Thomas M.; Martin, Daniel F.; Sippy, Brian D. (2002): Retinal pigment epithelial changes after macular hole surgery with indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling. In: *American journal of ophthalmology* 133 (1), S. 89–94.
- Ezra, E. (2001): Idiopathic full thickness macular hole: natural history and pathogenesis. In: *The British journal of ophthalmology* 85 (1), S. 102–108.
- Ezra, E.; Fariss, R. N.; Possin, D. E.; Aylward, W. G.; Gregor, Z. J.; Luthert, P. J.; Milam, A. H. (2001): Immunocytochemical characterization of macular hole opercula. In: *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 119 (2), S. 223–231.
- Ezra, E.; Munro, P. M.; Charteris, D. G.; Aylward, W. G.; Luthert, P. J.; Gregor, Z. J. (1997): Macular hole opercula. Ultrastructural features and clinicopathological correlation. In: *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 115 (11), S. 1381–1387.
- Farah, Michel Eid; Maia, Mauricio; Rodrigues, Eduardo B. (2009): Dyes in ocular surgery: principles for use in chromovitrectomy. In: *American journal of ophthalmology* 148 (3), S. 332–340. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.04.003.
- Figuerola, Marta S.; Noval, Susana; Contreras, Inés (2011): Macular structure on optical coherence tomography after lamellar macular hole surgery and its correlation with visual outcome. In: *Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie* 46 (6), S. 491–497. DOI: 10.1016/j.jcjo.2011.09.011.
- Frangieh, George T.; Green, W. Richard; Engel, Harry M. (2005): A histopathologic study of macular cysts and holes. 1981. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 25 (5 Suppl), S. 311–336.
- Fukuda, Kouki; Shiraga, Fumio; Yamaji, Hidetaka; Nomoto, Hiroyuki; Shiragami, Chieko; Enaida, Hiroshi; Ishibashi, Tatsuro (2011): Morphologic and functional advantages of macular hole surgery with brilliant blue G-assisted internal limiting membrane peeling. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 31 (8), S. 1720–1725. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31822a33d0.
- Gandorfer, A.; Haritoglou, C.; Gass, C. A.; Ulbig, M. W.; Kampik, A. (2001a): Indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane may cause retinal damage. In:

- American journal of ophthalmology* 132 (3), S. 431–433.
- Gandorfer, A.; Messmer, E. M.; Ulbig, M. W.; Kampik, A. (2001b): Indocyanine green selectively stains the internal limiting membrane. In: *American journal of ophthalmology* 131 (3), S. 387–388.
- Gandorfer, A.; Rohleder, M.; Kampik, A. (2002): Epiretinal pathology of vitreomacular traction syndrome. In: *The British journal of ophthalmology* 86 (8), S. 902–909.
- Gass, Carolin A.; Haritoglou, Christos; Schaumberger, Markus; Kampik, Anselm (2003): Functional outcome of macular hole surgery with and without indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane. In: *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* 241 (9), S. 716–720. DOI: 10.1007/s00417-003-0710-0.
- Gass, J. D. (1976): Lamellar macular hole: a complication of cystoid macular edema after cataract extraction. In: *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 94 (5), S. 793–800.
- Gass, J. D. (1995): Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole. In: *American journal of ophthalmology* 119 (6), S. 752–759.
- Gaudric, A.; Haouchine, B.; Massin, P.; Paques, M.; Blain, P.; Erginay, A. (1999): Macular hole formation: new data provided by optical coherence tomography. In: *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 117 (6), S. 744–751.
- Girach, Aniz; De Smet, Marc D.: Diseases of the vitreo-macular interface (Essentials in Ophthalmology).
- Goldberg, Roger A.; Waheed, Nadia K.; Duker, Jay S. (2014): Optical coherence tomography in the preoperative and postoperative management of macular hole and epiretinal membrane. In: *The British journal of ophthalmology* 98 Suppl 2, S. ii20-3. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-304447.
- Grehn, Franz (2012): Augenheilkunde. Mit ... 27 Tabellen ; [mit Fallquiz]. 31., überarb. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer (Springer-Lehrbuch).
- Haouchine, B.; Massin, P.; Gaudric, A. (2001): Foveal pseudocyst as the first step in macular hole formation: a prospective study by optical coherence tomography. In: *Ophthalmology* 108 (1), S. 15–22.
- Haouchine, Belkacem; Massin, Pascale; Tadayoni, Ramin; Erginay, Ali; Gaudric, Alain (2004): Diagnosis of macular pseudoholes and lamellar macular holes by optical coherence tomography. In: *American journal of ophthalmology* 138 (5), S. 732–739.



DOI: 10.1016/j.ajo.2004.06.088.

- Haritoglou, C.; Gass, C. A.; Schaumberger, M.; Ehrt, O.; Gandorfer, A.; Kampik, A. (2001): Macular changes after peeling of the internal limiting membrane in macular hole surgery. In: *American journal of ophthalmology* 132 (3), S. 363–368.
- Haritoglou, Christos; Gandorfer, Arnd; Gass, Carolin A.; Schaumberger, Markus; Ulbig, Michael W.; Kampik, Anselm (2002a): Indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane in macular hole surgery affects visual outcome: a clinicopathologic correlation. In: *American journal of ophthalmology* 134 (6), S. 836–841.
- Haritoglou, Christos; Gandorfer, Arnd; Gass, Carolin A.; Schaumberger, Markus; Ulbig, Michael W.; Kampik, Anselm (2003): The effect of indocyanine-green on functional outcome of macular pucker surgery. In: *American journal of ophthalmology* 135 (3), S. 328–337.
- Haritoglou, Christos; Gass, Carolin A.; Schaumberger, Markus; Gandorfer, Arnd; Ulbig, Michael W.; Kampik, Anselm (2002b): Long-term follow-up after macular hole surgery with internal limiting membrane peeling. In: *American journal of ophthalmology* 134 (5), S. 661–666.
- Haritoglou, Christos; Reiniger, Ingrid W.; Schaumberger, Markus; Gass, Carolin A.; Priglinger, Siegfried G.; Kampik, Anselm (2006): Five-year follow-up of macular hole surgery with peeling of the internal limiting membrane: update of a prospective study. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 26 (6), S. 618–622. DOI: 10.1097/01.iae.0000236474.63819.3a.
- Hee, M. R.; Puliafito, C. A.; Wong, C.; Duker, J. S.; Reichel, E.; Schuman, J. S. et al. (1995): Optical coherence tomography of macular holes. In: *Ophthalmology* 102 (5), S. 748–756.
- Henrich, Paul B.; Haritoglou, Christos; Meyer, Peter; Ferreira, Paulo R.; Schötzau, Andreas; Katamay, Robert et al. (2010): Anatomical and functional outcome in brilliant blue G assisted chromovitrectomy. In: *Acta ophthalmologica* 88 (5), S. 588–593. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2008.01477.x.
- Henrich, Paul B.; Priglinger, Siegfried G.; Haritoglou, Christos; Josifova, Tatjana; Ferreira, Paulo R.; Strauss, Rupert W. et al. (2011): Quantification of Contrast Recognizability during Brilliant Blue G- and Indocyanine Green-Assisted Chromovitrectomy. In: *Investigative ophthalmology & visual science* 52 (7), S. 4345–4349. DOI: 10.1167/iovs.10-6972.

- Herold, Gerd (2014): Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD-10 Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Herold.
- Hikichi, T.; Yoshida, A.; Akiba, J.; Konno, S.; Trempe, C. L. (1995): Prognosis of stage 2 macular holes. In: *American journal of ophthalmology* 119 (5), S. 571–575. (Abstract)
- Imai, Hiroki; Ohta, Kouichi (2010): Microperimetric determination of retinal sensitivity in areas of dissociated optic nerve fiber layer following internal limiting membrane peeling. In: *Japanese journal of ophthalmology* 54 (5), S. 435–440. DOI: 10.1007/s10384-010-0839-4.
- Imai, M.; Iijima, H.; Gotoh, T.; Tsukahara, S. (1999): Optical coherence tomography of successfully repaired idiopathic macular holes. In: *American journal of ophthalmology* 128 (5), S. 621–627.
- Iriyama, Aya; Kadonosono, Kazuaki; Tamaki, Yasuhiro; Yanagi, Yasuo (2012): Effect of Brilliant Blue G on the retinal ganglion cells of rats. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 32 (3), S. 613–616. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31822091df.
- Itoh, Yuji; Inoue, Makoto; Rii, Toshio; Hiraoka, Tomoyuki; Hirakata, Akito (2012): Correlation between length of foveal cone outer segment tips line defect and visual acuity after macular hole closure. In: *Ophthalmology* 119 (7), S. 1438–1446. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.01.023.
- Jackson, Timothy L.; Donachie, Paul H J; Sparrow, John M.; Johnston, Robert L. (2013a): United Kingdom National Ophthalmology Database study of vitreoretinal surgery: report 2, macular hole. In: *Ophthalmology* 120 (3), S. 629–634. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.09.003. (Abstract)
- Jackson, Timothy L.; Nicod, Elena; Simpson, Andrew; Angelis, Aris; Grimaccia, Federico; Kanavos, Panos (2013b): Symptomatic vitreomacular adhesion. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 33 (8), S. 1503–1511. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31829232fd.
- Johnson, M. W.; Van Newkirk, M R; Meyer, K. A. (2001): Perifoveal vitreous detachment is the primary pathogenic event in idiopathic macular hole formation. In: *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 119 (2), S. 215–222.
- Johnson, Mark W. (2010): Posterior vitreous detachment: evolution and complications of its early stages. In: *American journal of ophthalmology* 149 (3), S. 371–82.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.11.022.
- Johnson, R. N.; Gass, J. D. (1988): Idiopathic macular holes. Observations, stages of formation, and implications for surgical intervention. In: *Ophthalmology* 95 (7), S.

917–924. (Abstract)

- Kadonosono, K.; Itoh, N.; Uchio, E.; Nakamura, S.; Ohno, S. (2000): Staining of internal limiting membrane in macular hole surgery. In: *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 118 (8), S. 1116–1118.
- Kadonosono, Kazuaki; Arakawa, Akira; Inoue, Maiko; Yamane, Shin; Uchio, Eiichi; Yamakawa, Tadashi et al. (2013): Internal limiting membrane contrast after staining with indocyanine green and brilliant blue G during macular surgery. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 33 (4), S. 812–817. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3182807629.
- Kampik, Anselm (2012): Pathology of epiretinal membrane, idiopathic macular hole, and vitreomacular traction syndrome. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 32 Suppl 2, S. S194-8; discussion S198-9. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31825bc20a.
- Kao, Tzu-Yun; Yang, Chung-May; Yeh, Po-Ting; Huang, Jehn-Yu; Yang, Chang-Hao (2013): The value of combining autofluorescence and optical coherence tomography in predicting the visual prognosis of sealed macular holes. In: *American journal of ophthalmology* 156 (1), S. 149-156.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.02.005.
- Kelly, N. E.; Wendel, R. T. (1991): Vitreous surgery for idiopathic macular holes. Results of a pilot study. In: *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 109 (5), S. 654–659.
- Ki-I, Yuya; Yamashita, Takehiro; Uemura, Akinori; Sakamoto, Taiji (2013): Long-term intraocular pressure changes after combined phacoemulsification, intraocular lens implantation, and vitrectomy. In: *Japanese journal of ophthalmology* 57 (1), S. 57–62. DOI: 10.1007/s10384-012-0207-7.
- Kim, J. W.; Freeman, W. R.; el-Haig, W.; Maguire, A. M.; Arevalo, J. F.; Azen, S. P. (1995): Baseline characteristics, natural history, and risk factors to progression in eyes with stage 2 macular holes. Results from a prospective randomized clinical trial. Vitrectomy for Macular Hole Study Group. In: *Ophthalmology* 102 (12), S. 1818-28; discussion 1828-9.
- Kodjikian, L.; Richter, T.; Halberstadt, M.; Beby, F.; Flueckiger, F.; Boehnke, M.; Garweg, J. G. (2005): Toxic effects of indocyanine green, infracyanine green, and trypan blue on the human retinal pigmented epithelium. In: *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* 243 (9), S. 917–925. DOI: 10.1007/s00417-004-1121-6.
- Kokame, G. T.; Bustros, S. de (1995): Visual acuity as a prognostic indicator in stage I macular holes. The Vitrectomy for Prevention of Macular Hole Study Group. In:

- American journal of ophthalmology* 120 (1), S. 112–114.
- Krishnan, R.; Tossounis, C.; Fung Yang, Y. (2013): 20-gauge and 23-gauge phacovitrectomy for idiopathic macular holes: comparison of complications and long-term outcomes. In: *Eye (London, England)* 27 (1), S. 72–77. DOI: 10.1038/eye.2012.227.
- Kumagai, Kazuyuki; Furukawa, Mariko; Ogino, Nobuchika; Uemura, Akinori; Demizu, Seiji; Larson, Eric (2004): Vitreous surgery with and without internal limiting membrane peeling for macular hole repair. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 24 (5), S. 721–727.
- Kwok, A K H; Lai, T Y Y; Man-Chan, W.; Woo, D C F (2003): Indocyanine green assisted retinal internal limiting membrane removal in stage 3 or 4 macular hole surgery. In: *The British journal of ophthalmology* 87 (1), S. 71–74.
- Kwok, Alvin K H; Lai, Timothy Y Y; Li, Winnie W Y; Woo, Donald C F; Chan, Nongnart R. (2004): Indocyanine green-assisted internal limiting membrane removal in epiretinal membrane surgery: a clinical and histologic study. In: *American journal of ophthalmology* 138 (2), S. 194–199. DOI: 10.1016/j.ajo.2004.03.013.
- Lochhead, J.; Jones, E.; Chui, D.; Lake, S.; Karia, N.; Patel, C. K.; Rosen, P. (2004): Outcome of ICG-assisted ILM peel in macular hole surgery. In: *Eye (London, England)* 18 (8), S. 804–808. DOI: 10.1038/sj.eye.6701328.
- Lois, Noemi; Burr, Jennifer; Norrie, John; Vale, Luke; Cook, Jonathan; McDonald, Alison et al. (2011): Internal limiting membrane peeling versus no peeling for idiopathic full-thickness macular hole: a pragmatic randomized controlled trial. In: *Investigative ophthalmology & visual science* 52 (3), S. 1586–1592. DOI: 10.1167/iovs.10-6287.
- Machida, Shigeki; Toba, Yoshiharu; Nishimura, Tomoharu; Ohzeki, Takayuki; Murai, Ken-ichi; Kurosaka, Daijiro (2014): Comparisons of cone electroretinograms after indocyanine green-, brilliant blue G-, or triamcinolone acetonide-assisted macular hole surgery. In: *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* 252 (9), S. 1423–1433. DOI: 10.1007/s00417-014-2594-6.
- Madreperla, S. A.; McCuen, B. W.; Hickingbotham, D.; Green, W. R. (1995): Clinicopathologic correlation of surgically removed macular hole opercula. In: *American journal of ophthalmology* 120 (2), S. 197–207.
- Maia, Mauricio; Haller, Julia A.; Pieramici, Dante J.; Margalit, Eyal; Juan, Eugene de; Farah, Michel E. et al. (2004a): Retinal pigment epithelial abnormalities after internal limiting membrane peeling guided by indocyanine green staining. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 24 (1), S. 157–160.

- Maia, Mauricio; Margalit, Eyal; Lakhanpal, Rohit; Tso, Mark O M; Grebe, Rhonda; Torres, Gustavo et al. (2004b): Effects of intravitreal indocyanine green injection in rabbits. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 24 (1), S. 69–79.
- McCannel, Colin A.; Ensminger, Jennifer L.; Diehl, Nancy N.; Hodge, David N. (2009): Population-based incidence of macular holes. In: *Ophthalmology* 116 (7), S. 1366–1369. DOI: 10.1016/j.opthta.2009.01.052.
- Merkur, Andrew B.; Tuli, Raman (2007): Macular hole repair with limited nonsupine positioning. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 27 (3), S. 365–369. DOI: 10.1097/01.iae.0000242856.72514.5a.
- Messmer, E. M.; Heidenkummer, H. P.; Kampik, A. (1998): Ultrastructure of epiretinal membranes associated with macular holes. In: *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* 236 (4), S. 248–254.
- Mester, V.; Kuhn, F. (2000): Internal limiting membrane removal in the management of full-thickness macular holes. In: *American journal of ophthalmology* 129 (6), S. 769–777.
- Michalewska, Zofia; Michalewski, Janusz; Cisiecki, Slawomir; Adelman, Ron; Nawrocki, Jerzy (2008): Correlation between foveal structure and visual outcome following macular hole surgery: a spectral optical coherence tomography study. In: *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* 246 (6), S. 823–830. DOI: 10.1007/s00417-007-0764-5.
- Mitamura, Yoshinori; Ohtsuka, Kenji (2005): Relationship of dissociated optic nerve fiber layer appearance to internal limiting membrane peeling. In: *Ophthalmology* 112 (10), S. 1766–1770. DOI: 10.1016/j.opthta.2005.04.026. (Abstract)
- Mochizuki, Noriko; Yamamoto, Teiko; Enaida, Hiroshi; Ishibashi, Tatsuro; Yamashita, Hidetoshi (2014): Long-term outcomes of 3 surgical adjuvants used for internal limiting membrane peeling in idiopathic macular hole surgery. In: *Japanese journal of ophthalmology* 58 (6), S. 455–461. DOI: 10.1007/s10384-014-0345-1.
- Moore, Jeffrey K.; Kitchens, John W.; Smiddy, William E.; Mavrofrides, Elias C.; Gregorio, Giovanni (2007): Retinal breaks observed during pars plana vitrectomy. In: *American journal of ophthalmology* 144 (1), S. 32–36. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.03.048.
- Nadal, Jeroni; Delas, Barbara; Piñero, Ana (2012): Vitrectomy without face-down posturing for idiopathic macular holes. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 32 (5), S. 918–921. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318229b20e.

- Naithani, Prashant; Vashisht, Naginder; Khanduja, Sumeet; Sinha, Subijay; Garg, Satpal (2011): Brilliant blue G-assisted peeling of the internal limiting membrane in macular hole surgery. In: *Indian journal of ophthalmology* 59 (2), S. 158–160. DOI: 10.4103/0301-4738.77047.
- Nakamura, Takao; Murata, Toshinori; Hisatomi, Toshio; Enaida, Hiroshi; Sassa, Yukio; Ueno, Akifumi et al. (2003): Ultrastructure of the vitreoretinal interface following the removal of the internal limiting membrane using indocyanine green. In: *Current eye research* 27 (6), S. 395–399.
- Noyes, H. D. (1871): Detachment of Retina with Laceration at Macula. In: *Transactions of the American Ophthalmological Society* 1 (8), S. 128–129.
- Park, Donald W.; Dugel, Pravin U.; Garda, Jennifer; Sipperley, Jack O.; Thach, Allen; Sneed, Scott R.; Blaisdell, Jennifer (2003): Macular pucker removal with and without internal limiting membrane peeling: pilot study. In: *Ophthalmology* 110 (1), S. 62–64.
- Parolini, Barbara; Prigione, Guido; Romanelli, Federica; Cereda, Matteo G.; Sartore, Mauro; Pertile, Grazia (2010): Postoperative complications and intraocular pressure in 943 consecutive cases of 23-gauge transconjunctival pars plana vitrectomy with 1-year follow-up. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 30 (1), S. 107–111. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181b21082.
- Puliafito, C. A.; Hee, M. R.; Lin, C. P.; Reichel, E.; Schuman, J. S.; Duker, J. S. et al. (1995): Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. In: *Ophthalmology* 102 (2), S. 217–229.
- Ramkissoon, Yashin D.; Aslam, Sher A.; Shah, Shaheen P.; Wong, S. Chien; Sullivan, Paul M. (2010): Risk of iatrogenic peripheral retinal breaks in 20-G pars plana vitrectomy. In: *Ophthalmology* 117 (9), S. 1825–1830. DOI: 10.1016/j.optha.2010.01.029. (Abstract)
- Rasouli, Mahta; Steed, Stratton M.; Tennant, Matthew T S; Rudnisky, Chris J.; Hinz, Brad J.; Greve, Mark D J; Somani, Rizwan (2012): The 1-year incidence of rhegmatogenous retinal detachment post 23-gauge pars plana vitrectomy. In: *Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie* 47 (3), S. 262–263. DOI: 10.1016/j.jcjo.2012.03.015.
- Remy, M.; Thaler, S.; Schumann, R. G.; May, C. A.; Fiedorowicz, M.; Schuettauf, F. et al. (2008): An in vivo evaluation of Brilliant Blue G in animals and humans. In: *The British journal of ophthalmology* 92 (8), S. 1142–1147. DOI: 10.1136/bjo.2008.138164.
- Rizzo, Stanislao; Belting, Claudia; Genovesi-Ebert, Federica; Di Bartolo, Emanuele (2010):

- Incidence of retinal detachment after small-incision, sutureless pars plana vitrectomy compared with conventional 20-gauge vitrectomy in macular hole and epiretinal membrane surgery. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 30 (7), S. 1065–1071. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181cd48b0.
- Rubinstein, Adrian; Ang, Alan; Patel, Chetan Kantibhai (2007): Vitrectomy without postoperative posturing for idiopathic macular holes. In: *Clinical & experimental ophthalmology* 35 (5), S. 458–461. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2007.01532.x.
- Sato, Yumi; Tomita, Hiroshi; Sugano, Eriko; Isago, Hitomi; Yoshida, Madoka; Tamai, Makoto (2006): Evaluation of indocyanine green toxicity to rat retinas. In: *Ophthalmologica. Journal internationale d'ophtalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift für Augenheilkunde* 220 (3), S. 153–158. DOI: 10.1159/000091757.
- Scartozzi, Richard; Bessa, Amr S.; Gupta, Omesh P.; Regillo, Carl D. (2007): Intraoperative sclerotomy-related retinal breaks for macular surgery, 20- vs 25-gauge vitrectomy systems. In: *American journal of ophthalmology* 143 (1), S. 155–156. DOI: 10.1016/j.ajo.2006.07.038.
- Schaal, Shlomit; Barr, Charles C. (2009): Management of macular holes: a comparison of 1-year outcomes of 3 surgical techniques. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 29 (8), S. 1091–1096. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31819f4b8c.
- Schumann, Ricarda G.; Schaumberger, Markus M.; Rohleder, Matthias; Haritoglou, Christos; Kampik, Anselm; Gandorfer, Arnd (2006): Ultrastructure of the vitreomacular interface in full-thickness idiopathic macular holes: a consecutive analysis of 100 cases. In: *American journal of ophthalmology* 141 (6), S. 1112–1119. DOI: 10.1016/j.ajo.2006.01.074.
- Sebag, J. (1992): Anatomy and pathology of the vitreo-retinal interface. In: *Eye (London, England)* 6 (Pt 6), S. 541–552. DOI: 10.1038/eye.1992.119.
- Sen, Parveen; Bhargava, Arun; Vijaya, Lingam; George, Ronnie (2008): Prevalence of idiopathic macular hole in adult rural and urban south Indian population. In: *Clinical & experimental ophthalmology* 36 (3), S. 257–260. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2008.01715.x.
- Shukla, Dhananjay; Kalliath, Jay; Patwardhan, Aditi; Kannan, Naresh B.; Thayyil, Soubhya B. (2012): A preliminary study of Heavy Brilliant Blue G for internal limiting membrane staining in macular hole surgery. In: *Indian journal of ophthalmology* 60 (6), S. 531–534. DOI: 10.4103/0301-4738.103786.
- Smiddy, William E.; Flynn, Harry W. (2004): Pathogenesis of macular holes and therapeutic

- implications. In: *American journal of ophthalmology* 137 (3), S. 525–537. DOI: 10.1016/j.ajo.2003.12.011.
- Solebo, Ameenat Lola; Lange, Clemens Ak; Bunce, Catey; Bainbridge, James W. (2011): Face-down positioning or posturing after macular hole surgery. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (12), S. CD008228. DOI: 10.1002/14651858.CD008228.pub2.
- Spaide, Richard F.; Wong, Doric; Fisher, Yale; Goldbaum, Mauro (2002): Correlation of vitreous attachment and foveal deformation in early macular hole states. In: *American journal of ophthalmology* 133 (2), S. 226–229.
- Spiteri Cornish, Kurt; Lois, Noemi; Scott, Neil; Burr, Jennifer; Cook, Jonathan; Boachie, Charles et al. (2013): Vitrectomy with internal limiting membrane (ILM) peeling versus vitrectomy with no peeling for idiopathic full-thickness macular hole (FTMH). In: *The Cochrane database of systematic reviews* 6, S. CD009306. DOI: 10.1002/14651858.CD009306.pub2.
- Tadayoni, R.; Gaudric, A.; Haouchine, B.; Massin, P. (2006): Relationship between macular hole size and the potential benefit of internal limiting membrane peeling. In: *The British journal of ophthalmology* 90 (10), S. 1239–1241. DOI: 10.1136/bjo.2006.091777.
- Tadayoni, R.; Paques, M.; Massin, P.; Mouki-Benani, S.; Mikol, J.; Gaudric, A. (2001): Dissociated optic nerve fiber layer appearance of the fundus after idiopathic epiretinal membrane removal. In: *Ophthalmology* 108 (12), S. 2279–2283.
- Tadayoni, Ramin; Paques, Michel; Girmens, Jean François; Massin, Pascale; Gaudric, Alain (2003): Persistence of fundus fluorescence after use of indocyanine green for macular surgery. In: *Ophthalmology* 110 (3), S. 604–608. DOI: 10.1016/S0161-6420(02)01761-X.
- Takahashi, Atsushi; Yoshida, Akitoshi; Nagaoka, Taiji; Takamiya, Akira; Sato, Eiichi; Kagokawa, Hiroyuki et al. (2012): Idiopathic full-thickness macular holes and the vitreomacular interface: a high-resolution spectral-domain optical coherence tomography study. In: *American journal of ophthalmology* 154 (5), S. 881–892.e2. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.05.024.
- Tarantola, Ryan M.; Tsui, Janet Y.; Graff, Jordan M.; Russell, Stephen R.; Boldt, H. Culver; Folk, James C.; Mahajan, Vinit B. (2013): Intraoperative sclerotomy-related retinal breaks during 23-gauge pars plana vitrectomy. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 33 (1), S. 136–142. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31825e1d62.



- Thapa, Suman S.; Thapa, Raba; Paudyal, Indira; Khanal, Shankar; Aujla, Jaskirat; Paudyal, Govinda; van Rens, Ger (2013): Prevalence and pattern of vitreo-retinal diseases in Nepal: the Bhaktapur glaucoma study. In: *BMC ophthalmology* 13, S. 9. DOI: 10.1186/1471-2415-13-9.
- Thompson, J. T.; Sjaarda, R. N.; Glaser, B. M.; Murphy, R. P. (1996): Increased intraocular pressure after macular hole surgery. In: *American journal of ophthalmology* 121 (6), S. 615–622.
- Tornambe, P. E.; Poliner, L. S.; Grote, K. (1997): Macular hole surgery without face-down positioning. A pilot study. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 17 (3), S. 179–185.
- Tornambe, Paul E. (2003): Macular hole genesis: the hydration theory. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 23 (3), S. 421–424.
- Toyokawa, Noriko; Kimura, Hideya; Matsumura, Miyo; Kuroda, Shinichiro (2015): Incidence of late-onset ocular hypertension following uncomplicated pars plana vitrectomy in pseudophakic eyes. In: *American journal of ophthalmology* 159 (4), S. 727–732. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.01.010.
- Tranos, P. G.; Peter, N. M.; Nath, R.; Singh, M.; Dimitrakos, S.; Charteris, D.; Kon, C. (2007): Macular hole surgery without prone positioning. In: *Eye (London, England)* 21 (6), S. 802–806. DOI: 10.1038/sj.eye.6702339.
- Wang, Shuang; Xu, Liang; Jonas, Jost B. (2006): Prevalence of full-thickness macular holes in urban and rural adult Chinese: the Beijing Eye Study. In: *American journal of ophthalmology* 141 (3), S. 589–591. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.10.021.
- Weinberger, A. W.; Kirchhof, B.; Mazinani, B. E.; Schrage, N. F. (2001): Persistent indocyanine green (ICG) fluorescence 6 weeks after intraocular ICG administration for macular hole surgery. In: *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* 239 (5), S. 388–390.
- Weinberger, Andreas W A; Schlossmacher, Burkhard; Dahlke, Claudia; Hermel, Martin; Kirchhof, Bernd; Schrage, Norbert F. (2002): Indocyanine-green-assisted internal limiting membrane peeling in macular hole surgery--a follow-up study. In: *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* 240 (11), S. 913–917. DOI: 10.1007/s00417-002-0544-1.
- Williamson, Tom H.; Lee, Edward (2014): Idiopathic macular hole: analysis of visual outcomes and the use of indocyanine green or brilliant blue for internal limiting

- membrane peel. In: *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* 252 (3), S. 395–400. DOI: 10.1007/s00417-013-2477-2.
- Wu, Yan; Zhu, Wei; Xu, Ding; Li, Yan-Hong; Ba, Jun; Zhang, Xiao-Long et al. (2012): Indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling in macular hole surgery: a meta-analysis. In: *PloS one* 7 (11), S. e48405. DOI: 10.1371/journal.pone.0048405.
- Yoo, H. S.; Brooks, H. L.; Capone, A.; L'Hernault, N. L.; Grossniklaus, H. E. (1996): Ultrastructural features of tissue removed during idiopathic macular hole surgery. In: *American journal of ophthalmology* 122 (1), S. 67–75.
- Yoshida, Miki; Kishi, Shoji (2007): Pathogenesis of macular hole recurrence and its prevention by internal limiting membrane peeling. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 27 (2), S. 169–173. DOI: 10.1097/01.iae.0000224940.79223.fb.
- Yuen, Darana; Gonder, John; Proulx, Alain; Liu, Hong; Hutnik, Cindy (2009): Comparison of the in vitro safety of intraocular dyes using two retinal cell lines: a focus on brilliant blue G and indocyanine green. In: *American journal of ophthalmology* 147 (2), S. 251-259.e2. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.08.031.